



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLARDA İNVAZİV KANDİDA
ENFEKSİYONLARINDA RİSK FAKTÖRLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Anıl DOĞAN BEKTAŞ
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Haziran, 2019

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDA İNVAZİV KANDİDA
ENFEKSİYONLARINDA RİSK FAKTÖRLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Anıl DOĞAN BEKTAŞ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Uz. Dr. Emine Olcay YASA

İSTANBUL
Haziran, 2019

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Anıl DOĞAN BEKTAŞ'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "ÇOCUKLARDA İNVAZİV KANDİDA ENFEKSİYONLARINDA RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

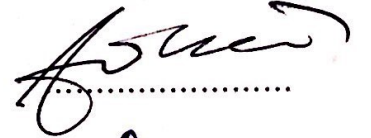
Tez Danışmanı:

Eğt. Gör. Dr. Emine Olcay YASA

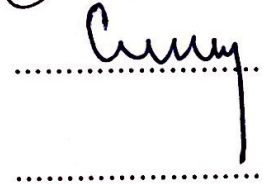
.....


Üyeler:

Prof. Dr. Fahri OVALI

.....


Doç. Dr. Çağatay NUHOĞLU

.....


Tez Savunma Tarihi: 20.06.2019

Yazar Bildirimi

“ÇOCUKLARDA İNVAZİV KANDİDA ENFEKSİYONLARINDA RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Anıl DOĞAN BEKTAŞ,

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır

Haziran, 2019

İmza:

- Bu tez kabulünden önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Anıl DOĞAN BEKTAŞ



Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bizlere sağladığı eğitim ortamı ve bilimsel zemin ile eğitimimizde emek ve katkıları çok büyük olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fahri OVALI'ya,

Asistanlık sürecimde gerek mesleki gelişimim gerekse sağladığı motivasyon ile ilerlememde büyük ve önemli katkılarını esirgemeyen, her konuda destek ve ilgilerini eksik etmeyen değerli hocam Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU'na,

Eğitimim boyunca hem bilgisinden hem de mesleki tecrübelerinden faydalandığım, aynı zamanda insani tutumu konusunda örnek aldığım, tezimin hazırlığı boyunca ve her safhasında yardım ve gerekli yönlendirmeleri yapan danışman hocam Uz. Dr. Emine Olcay YASA'ya

Tezimle ilgili verileri toplama aşamasında emeklerini esirgemeyen ve bu süreçte verilerin sağlanmasında çok büyük destekleri olan Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Esra KOÇOĞLU ve Dr. Öğr. Üyesi Zafer HABİP'e,

Asistanlık dönemimde en çok zamanımı birlikte geçirdiğim, mesleki bilgi ve deneyimlerimin oluşup gelişmesinde büyük katkıları olan, klinik yaklaşımları öğrendiğim ve beni eğitimim için yönlendiren saygıdeğer öğretim üyeleri ve uzmanlarıma,

Geçirdiğimiz süre boyunca, tüm kısıtlılık ve zorlukları birlikte aştığımız sevgili asistan arkadaşlarım başta olmak üzere, tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanları ekibine,

Beni bugünlere getiren, kendileri de birer eğitimci olan annem Zeynep DOĞAN ve babam Zeki DOĞAN'a,

Asistanlık eğitim sürecim ve tez hazırlığım boyunca bana destek olan kardeşim Mert DOĞAN ve eşim Ömer Gökhan BEKTAŞ'a

sonsuz teşekkür ederim.

*Dr. Anıl DOĞAN BEKTAŞ
anil_dogan_88@hotmail.com*

Özet

ÇOCUKLARDA İNVAZİV KANDİDA ENFEKSİYONLARINDA RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

GİRİŞ ve AMAÇ. *Candida*, fungal enfeksiyonların en sık ve en ciddi nedenidir. Özellikle prematürelere, immunsuprese, kritik ve kronik hastalığı olanları etkiler. İnvaziv kandidiyazis de önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu çalışmada steril vücut bölge kültürlerinde *Candida* spp. üremesi olan çocuk hastalardan izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı, invaziv kandidiyazis için risk faktörleri ve mortaliteye etki eden faktörler araştırılmıştır. *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. parapsilosis* dışı non albicans *Candida* suşlarına bağlı gelişen invaziv enfeksiyonlu hastaların demografik özellikleri, risk faktörleri, sonuçları ve mortaliteleri karşılaştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları yataklı servisleri ve yoğun bakımlarında Ocak 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında steril vücut bölge kültürlerinde *Candida* spp. üremesi saptanan hastalar mikoloji laboratuvar kayıtlarından tespit edilip, hasta bilgileri ve epikriz dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik, mikrobiyolojik ve klinik verileri mikoloji laboratuvar kayıtlarından ve dosyalarından kaydedildi.

BULGULAR. Çalışma süresince 113 hastadan 120 *Candida* suşu elde edildi. Hastaların medyan yaşı 24 aydı. Hastaların 57'si kız (%50,5), 56'sı erkekti (%49,5). Hastaların 103 (%91,1) tanesinde en az bir risk faktörü mevcuttu. Altta yatan hastalık 103 (%91,1) hastada en sık karşılaşılan risk faktörü idi. Takibinde, *Candida* enfeksiyonu öncesinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı 100 (%88,5), kalıcı üriner kateter 87 (%76,9), santral venöz kateter 75 (%66,3), mekanik ventilatör varlığı 58 (%51,3) ve total parenteral beslenme 55 (%48,6) hastada mevcuttu. Hastaların medyan yatış günü 29 gün (0-285 gün) idi. Hastaların mekanik ventilatörde kalma medyan değeri 18.5 gün, TPN alma günü medyan değeri 15 gündü.

Hastaların invaziv kandida enfeksiyonu epizotlarında üreyen suşların 63'ü (%55,7) *C. albicans'* a, 57'si (%44,3) non-albicans *Candida* türlerine bağlıydı. En sık izole edilen tür *C. albicans'*ı (%55,7), sırasıyla eşit sıklıkta olan *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* (%13,3), *C. tropicalis* (%12,4), *C. kefyr* (%6,2), *C. krusei* (%2,6), ve eşit sıklıktaki *C. guilliermondii*, *C. lypolytica* ve *C. lusitaniaea* (%0,9) takip etmekteydi. İnvaziv kandidiyazis genel mortalite oranı %15,9 idi. Hastanede yatış süresinin uzunluğu, alta yatan malignite ve immün yetmezlik, kardiyak yetmezlik, kalıcı üriner kateter ve santral venöz kateter kullanımı, total parenteral nutrisyon ile beslenme, ve diyaliz mortaliteyle ilişkili faktörlerdi. Antifungal tedavi kullanımının sağ kalıma etkisinin olumlu olduğu görüldü.

C. albicans ve non albicans *Candida* suşları arasında demografik, klinik ve mortalite özellikleri değerlendirildiğinde, *C. albicans'*ın daha kısa süreli TPN ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımında ortaya çıkışının daha kolay olduğu ancak non albicans *Candida* suşları ile arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı görüldü.

C. parapsilosis ve *C. parapsilosis* dışı non albicans *Candida* suşları arasında demografik, klinik ve mortalite özellikleri değerlendirildiğinde, *C. parapsilosis* üremesi olanlarda yaş grubunun daha küçük, yatış, mekanik ventilatörde kalma, geniş spektrumlu antibiyotik kullanma süresinin daha uzun olduğu ve yine daha uzun süre antifungal tedavi aldığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Fakat mortalite açısından anlamlı fark yoktu.

C. albicans ve *C. parapsilosis'*in demografik özellikler, risk faktörleri ve mortalitelerinin karşılaştırılmasında ise *C. albicans'*ın çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu, *C. parapsilosis'*in ise yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Risk faktörleri açısından *C. albicans* immün yetmezlik ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile ilişkili iken, *C. parapsilosis* cerrahi müdahale varlığı, *Candida* kolonizasyonu, kronik akciğer hastalığı, kalıcı üriner ile santral venöz kateter kullanımı ve enteral beslenme yokluğu ile ilişkili saptandı. Her iki türün de mortalite ile ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

SONUÇ: Sonuç olarak hastanemizde invaziv kandidiyazisli çocuklarda en sık etken hala *C. albicans* olmakla beraber, iki yıllık periyotta non albicans türlerin artış hızı daha fazla saptanmış, yenidoğan yoğun bakımda ise literatürde belirtilenin aksine *C. parapsilosis* daha baskın suş olarak görülmüştür. Hastanede yatış süresinin uzunluğu, altta yatan malignite ve immün yetmezlik, kardiyak yetmezlik, kalıcı üriner kateter ve santral venöz kateter kullanımı, total parenteral nutrisyon (TPN) ile beslenme ve diyaliz, mortaliteyle ilişkili faktörlerdir. İnvaziv kandida enfeksiyonlarında lokal epidemiyolojik verilerin ve risk faktörlerinin bilinmesi ampirik tedavi için oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: İnvaziv kandida enfeksiyonu, çocuk, risk faktörleri

Abstract

EVALUATION OF RISK FACTORS IN INVASIVE *CANDIDA* INFECTION IN CHILDREN

Introduction and Aim: *Candida*, is the most common and serious reason behind the fungal infections. It mainly affects who are born prematurely, immunosuppressed, and those who have critical and chronic diseases. Invasive candidiasis is also a significant cause of morbidity and mortality. In this study, the cultures acquired from the sterile parts of the bodies of patients which have *Candida* spp. proliferation are inspected for the distribution of *Candida* strains, risk factors for invasive candidiasis and the factors affecting mortality. The demographic characteristics, risk factors, clinical results and the mortalities of the patients are compared with invasive candidiasis arise from *C. albicans*, *C. parapsilosis* and non-*C.parapsilosis* which are non-albicans *Candida* strains.

Equipment and Method: Those patients who happened to have *Candida* spp. proliferation in their sterile body parts in Istanbul Medeniyet University Göztepe Education and Research Hospital, Child Health and Diseases department bed service and intensive care service in between January 2018 and December 2018 are detected from the records of the mycology laboratories and their information, epicrisis files and inspected retrospectively. The demographic, microbiological and clinical data of the patients are recorded from the laboratory documents.

Findings: 120 *Candida* strains were acquired from 113 patients during the study. The median age of the patients was 24 months. 57(50.5%) of the patients were female whereas, 56(49.5%) of them were male. 103(91.1%) of the patients had at least one risk factor. The disease was the most common risk factor in these 103(91.1%) patients. Moreover, usage of wide spectrum antibiotics before the *Candida* infection was observed in 100(88.5%) patients. Permanent urinary caterer in 87(76.9%) patients, central venous caterer in 75(66.3%) patients, presence of mechanical ventilator in 58(51.3%) patients and total parental nutrition in 55(48.6%) patients were observed. The median time the patients stood in the mechanical ventilator was 18.5 days and the median time that they receive TPN was 15 days.

In the patients invasive *Candida* infection stories, 63(55.7%) of them were related to *C. albicans*, 57(44.3%) of them were related to non-*albicans Candida* strains. The most observed strain *C. albicans*(55.7%) were followed by *C. parapsilosis* and *C. glabrata* with equal shares of 13.3%, *C. tropicalis* with 12.4%, *C. kefyr* with 6.2%, *C. krusei* with 2.6%and finally, *C. guilliermondii*, *C. lipolytica* and *C. lusitaniaea* with 0.9%each. The general invasive candidiasis mortality rate was 15.9%. The time spent in the hospital, malignity and immunodeficiency, cardiac failure, permanent urinary caterer and central venous caterer usage, total parental nutrition and dialysis were related to this mortality rate. Also, it is observed that taking antifungal treatment affects the survivability positively.

Comparing *C. albicans* and non-*albicans* strains of *Candida* in demographical, clinical and mortality rates, it is seen that *C. albicans* arose easier with usage of shorter period TPN and wide spectrum antibiotics. However, no statistically meaningful difference is observed for mortality.

For *C. parapsilosis* and non *C. parapsilosis* non-*albicans* strains of *Candida*, evaluating the demographical, clinical aspects and mortality, *C. parapsilosis* proliferation was observed more frequently in younger patients, the ones who stood longer in mechanical ventilator and those who used wide spectrum antibiotics longer. They are also treated with antifungal treatment more than the non *C. albicans* case, which was meaningful statistically. On the other hand, no difference was observed for mortality.

In the comparison of *C. albicans* and *C. parapsilosis* in the ways of demographical aspects, risk factors and mortalities, it is seen that *C. albicans* was observed more frequently amongst the patients who were in intensive care services-which is meaningful statistically and *C. parapsilosis* was observed more frequently amongst who were in intensive care services for newborns-which was again meaningful statistically. Considering the risk factors, *C. albicans* was related to immunodeficiency and usage of wide spectrum antibiotics whereas, *C. parapsilosis* was related to the presence of surgical operation, *Candida* colonization, chronic lung disease, permanent urinary and central venous caterer usage and the lack of enteral nutrition. The relation of these two strains with the mortality is not determined in a statistically meaningful manner.

Conclusion: To conclude, with the fact that the most common factor for invasive candidiasis in our hospital is *C. albicans*, it is observed that in the two year period the increase of the non albican strains was higher. In intensive care services for newborn children, on contrary to the literature, *C. parapsilosis* is observed to be the dominant strain. The amount of time of stay in the hospital, malignity and immunodeficiency, cardiac failure, permanent urinary caterer and central venous caterer usage, TPN duration and dialysis are factors related with mortality. In invasive *Candida* infections, having information about local epidemiological data and risk factors is crucial for empirical treatment.

Keywords: Invasive *Candida* infection, children, risk factors.

İçindekiler

Şekil Listesi	xiv
Tablo Listesi	xv
Kısaltmalar	xvi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 KANDİDİYAZİS	2
2.2 MİKROORGANİZMA.....	3
2.3 EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.4 RİSK FAKTÖRLERİ	7
2.5 PATOGENEZ.....	10
2.5.1 Patojen Faktörler.....	10
2.5.2 Konağa Ait Faktörler	11
2.6 KLİNİK BULGULAR.....	13
2.6.1 Yüzeysel Kandidiyazis	13
2.6.1.1 Orofaringeal Kandidiyazis	13
2.6.2 Özofageal Kandidiyazis	14
2.6.3 Vulvovajinal Kandidiyazis.....	15
2.6.4 Kutanöz Kandidiyazis.....	15
2.6.5 Kronik Mukokutanöz Kandidiyazis (KMK)	16
2.6.6 Kandidemi ve Akut Dissemine Kandidiyazis	16
2.6.7 İnvaziv Fokal Enfeksiyonlar.....	17
2.6.7.1 Üriner Sistem Kandidiyazisi.....	17
2.6.7.2 Periton, gastrointestinal sistem ve safra kesesi kandidiyazisi	18
2.6.7.3 Oküler Kandidiyazis ve Endoftalmit.....	19
2.6.7.4 Osteoartiküler Kandidiyazis.....	20
2.6.7.5 Santral Sinir Sistemi (SSS) Kandidiyazisi/Menenjiti.....	21
2.6.7.4 Endovasküler ve Kardiyak Kandidiyazis.....	22
2.6.7.5 Pulmoner Kandidiyazis	23
2.6.7.6 Hepatosplenik veya Kronik Dissemine Kandidiyazis	24
2.7 TANI	25
2.7.1 Laboratuvar Testleri	26
2.7.1.1 Kültür.....	26
2.7.1.2 Histoloji	27
2.7.2 Kültür Dışı Yöntemler	28
2.7.2.1 Antijen.....	28
2.7.2.1.1 <i>Candida</i> Spesifik Testler	28
2.7.2.1.2 <i>Candida</i> Spesifik Olmayan Testler	29
2.7.3 Yeni Tanı Yaklaşımları	30
2.7.4 Fungal Metabolitler	30

2.7.5	Antifungal İlaçlar	30
2.7.5.1	Polienler	31
2.7.5.1.1	Amfoterisin B	31
2.7.5.2	Azoller	32
2.7.5.3	Ekinokandinler	34
2.7.5.4	Pirimidin Analogları	36
2.7.6	Antifungal Duyarlılık Testleri	36
2.8	TEDAVİ	39
2.8.1	Ampirik ve Önleyici Antifungal Tedavi	40
2.8.2	Yüzeysel Kandidiyazis	41
2.8.2.1	Orofaringeal Kandidiyazis	41
2.8.2.2	Özofagus Kandidiyazisi	42
2.8.2.3	Vulvovajinal Kandidiyazis	42
2.8.2.4	Kutanöz Kandidiyazis	42
2.8.3	İnvaziv Kandidiyazis	42
2.8.3.1	Kandidemi	42
2.8.3.1.1	Nötropenik Olmayan Hastalarda Tedavi	43
2.8.3.1.2	Nötropenik Hastalarda Tedavi	45
2.8.3.2	Endovasküler Kandidiyazis	46
2.8.3.3	Kardiyak ve Endovasküler Kandidiyazis	46
2.8.3.4	Peritoneal Kandidiyazis	47
2.8.3.5	Üriner Sistem Kandidiyazisi	47
2.8.3.6	Osteoartiküler Kandidiyazis	48
2.8.3.7	Santral Sinir Sistemi Kandidiyazisi/Menenjiti	48
2.8.3.8	Oküler Kandidiyazis ve Endoftalmit	49
2.8.3.9	Hepatosplenik veya Kronik Dissemine Kandidiyazis	49
2.8.3.10	İntraabdominal Kandidiyazis	50
2.8.4	Antifungal Profilaksi	50
2.8.5	Neonatal Kandidiyazis	52
2.8.5.1	Epidemiyoloji	52
2.8.5.2	Risk Faktörleri	53
2.8.5.3	Klinik Bulgular	55
2.8.5.3.1	Mukokutanöz Kandidiyazis	56
2.8.5.3.1.1	Orofaringeal Kandidiyazis	56
2.8.5.3.1.2	Diaper Dermatit	56
2.8.5.3.1.3	İnvaziv Fungal Dermatit	57
2.8.5.3.1.4	Konjenital Kutanöz Kandidiyazis	57
2.8.5.3.2	İnvaziv Enfeksiyonlar	58
2.8.5.3.2.1	Neonatal Kandidemi	59
2.8.5.3.2.2	Kateter İlişkili Enfeksiyonlar	60
2.8.5.3.2.3	Neonatal İdrar Yolu Enfeksiyonu	60
2.8.5.3.2.4	Neonatal Meningoensefalit	61

2.8.5.3.2.5	Neonatal Endokardit ve Enfekte Vasküler Trombüs	62
2.8.5.3.2.6	Yenidoğan Endoftalmiti ve Prematüre Retinopatisi	62
2.8.5.3.2.7	Diğer Fokal Enfeksiyonlar.....	63
2.8.5.4	Tanı	64
2.8.5.5	Tedavi ve Önleme.....	64
2.8.5.5.1	Amfoterisin B Preparatları.....	64
2.8.5.5.2	Azoller.....	65
2.8.5.5.3	Ekinokandinler	65
2.8.5.5.4	Santral Venöz Kateterin Çıkarılması ...	65
2.8.5.5.5	Ampirik Antifungal Tedavi.....	66
2.8.5.5.6	Antifungal Profilaksi	66
2.8.5.6	Klinik Sonuçlar.....	69
2.8.5.6.1	Nörogelişimsel Bozukluk.....	69
2.8.5.6.2	Mortalite	70
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	71
3.1	HASTA SEÇİMİ VE TANIMLAR	71
3.2	KANDİDA TÜRLERİNİN İDENTİFİKASYONU	72
3.3	İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	73
4.	BULGULAR	74
4.1	DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER.....	74
4.2	KANDİDA ENFEKSİYONU İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ.....	75
4.3	KLİNİK SONUÇLAR.....	79
5.	TARTIŞMA ve SONUÇ	94
5.1	TARTIŞMA	94
5.2	SONUÇ	105
Kaynaklar	108	
EK A. Etik Kurul Onay Formu	147	

Şekil Listesi

2.1:	Septalı ve septasız hif ile psödohif görüntüsü	4
4.1:	<i>Candida</i> türlerinin yıllara göre dağılım grafiği.....	77
4.2:	<i>Candida</i> türlerinin yoğun bakım servislerine göre dağılım grafiği....	78
4.3:	<i>Candida</i> türlerinin örnek alınma bölgesine göre dağılım grafiği.....	79
4.4:	Sağ kalanlar ve ölenler arasındaki demografik özellikler ve risk faktörleri karşılaştırılması.....	82
4.5:	Yatış süresi ve mortalite arasındaki ilişki grafiği	83
4.6:	Total parenteral nutrisyon (TPN) süresi ile mortalite arasındaki ilişki	83
4.7:	Geniş spektrumlu antibiyotik kullanım süresi ile mortalite arasındaki ilişki	84
4.8:	Diyalizin sağ kalıma etki grafiği	84
4.9:	Antifungal tedavinin sağ kalıma etki grafiği	85
4.10:	<i>C. albicans</i> ve non- <i>albicans</i> türler için TPN tedavisi süresi grafiği	86
4.11:	<i>C. albicans</i> ve non <i>albicans</i> türler için geniş spektrumlu antibiyotik kullanım süresi grafiği	86
4.12:	<i>C. parapsilosis</i> ve <i>C. parapsilosis</i> dışı non <i>albicans</i> türler için yaş grafiği	88
4.13:	<i>C. parapsilosis</i> ve <i>C. parapsilosis</i> dışı non <i>albicans</i> türler için yatış süresi grafiği	88
4.14:	<i>C. parapsilosis</i> ve <i>C. parapsilosis</i> dışı non <i>albicans</i> türler için mekanik ventilatörde kalma süresi grafiği.....	89
4.15:	<i>C. parapsilosis</i> ve <i>C. parapsilosis</i> dışı non <i>albicans</i> türler için geniş spektrumlu antibiyotik kullanım süresi grafiği	89
4.16:	<i>C. parapsilosis</i> ve <i>C. parapsilosis</i> dışı non <i>albicans</i> türler için antifungal kullanım süresi grafiği	90

Tablo Listesi

2.1:	Antifungal ajanların <i>Candida</i> türlerine karşı klinik sınır değerleri (196-198).....	38
4.1:	Hastaların demografik özellikleri.....	74
4.2:	Hastaların altta yatan tanıları.....	74
4.3:	Hastaların yattıkları servislerin dağılımı	75
4.4:	Kültür pozitif <i>Candida</i> enfeksiyonlarında risk faktörlerinin dağılımı (n=113).....	76
4.5:	<i>Candida</i> türlerinin dağılımları	76
4.6:	<i>Candida</i> türlerinin 2017 ve 2018 yılları içindeki dağılımı.....	77
4.7:	Yoğun bakım yatışlarına göre <i>Candida</i> spp. üreme dağılımları	78
4.8:	Kültür tiplerine göre <i>Candida</i> spp. dağılımları	79
4.9:	Sağ kalanlar ve ölenler arasındaki demografik özellikler ve risk faktörleri karşılaştırılması.....	80
4.10:	<i>C. albicans</i> ve non albicans türler için yaş, hastanede yatış ve risk faktörleri süreleri tablosu	85
4.11:	<i>C. parapsilosis</i> ve <i>C. parapsilosis</i> dışı non-albicans türler için yaş, hastanede yatış ve risk faktörleri süreleri tablosu.....	87
4.12:	<i>C. albicans</i> ve <i>C. parapsilosis</i> için servis ve yoğun bakım yatış karşılaştırılması.....	90
4.13:	<i>C. albicans</i> ve <i>C. parapsilosis</i> için risk faktörlerinden altta yatan hastalık ve kateter kullanımının p değerleri karşılaştırma tablosu	91
4.14:	<i>C. albicans</i> ve <i>C. parapsilosis</i> için risk faktörlerinden mekanik ventilatör, TPN kullanımı ve tedavilerin p değerleri karşılaştırma tablosu	92
4.15:	<i>C. albicans</i> ve <i>C. parapsilosis</i> için mortalite oranları karşılaştırılmıştır.	92
4.16:	Tüm hastalardaki risk faktörlerinin sayısı ile mortalite arasındaki ilişki	93
4.17:	Tüm hastalardaki risk faktörlerinin sayısının mortaliteye olan etkisinin incelenmesi	93

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CER YBÜ	Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi
CRP	C-Reaktif Protein
ÇYBÜ	Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FDA	Food and Drug Administration
GİS	Gastrointestinal Sistem
İKE	İnvaziv Kandida Enfeksiyonları
KAE	Kan Akımı Enfeksiyonları
KİT	Kemik İliği Transplantasyonu
LP	Lomber Ponksiyon
MİK	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MV	Mekanik Ventilasyon
NEK	Nekrotizan Enterokolit
PD	Periton Diyalizi
RDS	Respiratuar Distres Sendromu
SKİKAE	Santral Kateter İlişkili Kan Akımı Enfeksiyonları
SSS	Santral Sinir Sistemi
SVK	Santral Venöz Kateter
TPN	Total Parenteral Nutrisyon
USG	Ultrasonografi
YDYBÜ	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

GİRİŞ ve AMAÇ

Candida, en sık görülen mantar enfeksiyonudur. *Candida*'ya bağlı klinik durumlar lokal müköz membran enfeksiyonlarından yaygın multisistem organ yetmezliklerine kadar geniş bir aralıkta ortaya çıkabilir. *Candida*, insanlarda normal gastrointestinal ve genitoüriner sistem florasının bir üyesidir ancak bu bölgelerdeki ekolojik bir dengesizlik durumunda hastalık sebebi olmaktadır. Prematürite, immun yetmezlik, kronik ve kritik hastalık durumu olan çocuklarda daha sık enfeksiyon etkenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) pediatrik hasta grubunda *Candida* spp., invaziv fungal hastalığın en sık nedenidir ve santral kateter ilişkili kan akımı enfeksiyonlarının (SKİKAE) en sık ikinci sebebidir (1).

Çocuklarda kandidemi ciddi bir mortalite nedenidir, ayrıca yüksek morbidite ile uzamış hastanede yatış süresini ve sağlık bakım maliyetlerini artıran bir nedendir. Yaygın enfeksiyonla ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi oldukça önemlidir. Bu çalışmada İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'de Ocak 2017- Aralık 2018 tarihleri arasında yatırılarak izlenen ve vücuttaki steril alanlara ait bölge kültürlerinde *Candida* spp. üremesi olan pediatrik hastalardan üretilen *Candida* türlerinin dağılımı ve invaziv kandidiyazis için risk faktörlerinin belirlenmesi, bu faktörlerin klinik sonuçlar ile mortalite üzerine etkisi araştırılmıştır. Ayrıca, *C. albicans* ve non-*albicans Candida* suşlarına bağlı gelişen invaziv enfeksiyonlu pediatrik hastaların demografik özellikleri, risk faktörleri ve mortaliteleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen verilerle hastanemizde invaziv kandidiyazis riskli hastaları tanımlamamızı sağlayarak prognoz ve tedaviyi belirlemede yardımcı olması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1 KANDİDİYAZIS

Kandidemi, normalde steril olan herhangi bir vücut bölgesinde tek veya daha fazla sayıda *Candida* türünün saptanması olarak tanımlanabilir. İnvaziv (Dissemine ya da Sistemik) Kandidiyazis ise, kandidemiye ek olarak kültür veya histolojik olarak, *Candida*'nın endokard, meninks, göz veya diğer iç organlara invazyonunun gösterilmesidir. Ancak bu kapsam içerisine orofarinks ve özofagus kandidiyazisi girmez.

Candida enfeksiyonları, tüm dünyada, normalde steril olan vücut bölümlerinin en yaygın fungal hastalığıdır (2). Kandidemi, sıklıkla sepsis sendromunun belirti ve bulguları ile ilişkilidir (3).

Candida türleri, son 20 yılda önemli insan patojenlerinden biri olarak görülmektedir (4). İnvaziv kandida, kandidemi ve dissemine kandidiyazis kronik ve kritik hasta çocuklarda sıklığı artmış bir durumdur (5). İnvaziv Kandida Enfeksiyonları (İKE), morbidite ve mortalitenin, uzamış hastane yatışının ve maliyet artışının ana sebebidir (6). Prematüritesi olan, immunsupresyon/immünmodülatör tedavi ya da kemoterapi alan ve alta yatan immunsupresyonu bulunan hasta popülasyonunda İKE vakalarında artış görülmektedir. Geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi kullanımında artış, invaziv monitörizasyon yöntemlerinin kullanılması ve total parenteral nutrisyon (TPN) uygulanması İKE riskini arttırmaktadır. *Candida*, invaziv fungal hastalığın en sık nedenidir ve ABD'de santral kateter ilişkili kan akımı enfeksiyonlarının (SKİKAE) ikinci en sık sebebidir (1).

İKE neonatal dönemde, konjenital anomalili ve kronik hastalığı olan pediatrik yaş grubunda önemli bir mortalite nedenidir (4).

2.2 MİKROORGANİZMA

Candida türleri maya morfolojisine sahip, diploid, ökaryotik, heterojen mikroorganizmalardır. *Candida* türleri sağlıklı bireylerde normal gastrointestinal ve genitoüriner sistem florasında flora elemanı olarak bulunur. Literatürde yüz elliden fazla *Candida* türü tanımlanmış olmakla beraber bunların yirmiden fazlası insanlarda patojenite ile ilişkilidir (7). *C. albicans*, insanlardan en sık izole edilen *Candida* türüdür. Bunun dışında en sık izole edilen enfektif türler *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* ve *C. tropicalis*'tir. Daha az sıklıkla patojen olarak izole edilen türler *C. guilliermondii*, *C. dubliniensis*, *C. lusitaniae*, *C. kefyr*, *C. pelliculosa*, *C. famata*, *C. norvegensis*, *C. rugosa*, *C. orthopsilosis*, *C. metapsilosis*, *C. inconspicua* ve *C. nivariensis* invaziv kandidiyazis etkeni olabilir (8). *Candida*, rutin besiyerinde üreyebilir ve izole etmek için özel fungal besiyeri gerekmez.

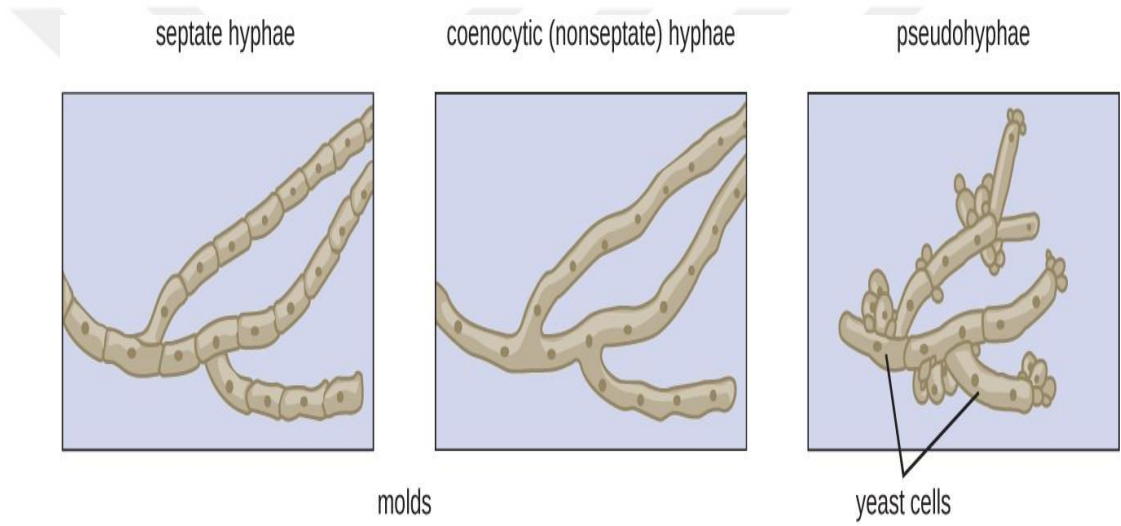
Candidalar yuvarlak ya da oval, tomurcuklanarak üreyen ve çapı 2.5 ila 6 µm olan tek hücreli canlılardır. *Candida* kolonilerinin rengi kremden sarıya değişkenlik gösterebilir ve parıltılı, kuru veya pürüzlü olabilir (9). Psödohifler, tomurcuklanan yavru hücrelerin ana hücre duvarına tutunan, hücreler arasında daralmış septal aralıklara sahip, uzayan, genellikle dallanmış şekilde kutuplaşmış büyümelerdir. Gerçek hifler ise maya hücrelerinden veya var olan hiflerin dallarından oluşur ve hifleri ayrı fungal bölgelere ayıran septalardan oluşmaktadır. Resim 1'de gerçek hif (septalı ve septasız) ve psödohif gösterilmiştir.

Gerçek hifler, *C. albicans* ve *C. dubliniensis* gibi bazı *Candida* türlerinde görülebilir ve bu özellik nedeniyle bu türler polimorfik karakterdedir. *Candida* hiflerinin oluşabilmesi için optimum serum pH 7 ve sıcaklık 37 °C olmalıdır (10). Germ tüp varlığı, *C. albicans* için tanısal olmakla beraber yanlış pozitif ve negatif sonuçlar oluşabilir (11).

Candida türlerinin belirlenebilmesi için morfolojileri ile beraber, karbonhidrat asimilasyonu ve fermantasyon testi kullanılabilir. API 20C AUX (bioMérieux-Vitek), Auxacolor2 (Sanofi Diagnostics Pasteur) ve Uni-Yeast Tek kiti (Remel Laboratories) gibi kitlerin kullanımı, enzimatik

reaksiyonlar aracılığıyla renk veya bulanıklık oluşumunu sağlayarak daha sık görülen *Candida* türlerinin hızlı şekilde tanımlanmasına yardımcı olur (12). Kromojenik agar (örn., CHROMagar *Candida*, Becton Dickinson), klinik önemi olan *Candida* türlerinin renklerine dayalı olarak tanınmasını sağlar: *C. albicans* (yeşil ve pürüzsüz koloniler), *C. krusei* (gül rengi düz koloniler), *C. glabrata* (beyaz veya mor yumuşak parlak koloniler) ve *C. tropicalis* (metalik mavi ve pembe halo yapan koloniler).

Kromojenik agar, 24-48 saat gibi kısa sürede erken tanı sağlamanın yanında farklı *Candida* türlerinin koenfeksiyonunun belirlenmesinde çok değerlidir.



Şekil 2.1: Septalı ve septasız hif ile psödohif görüntüsü

2.3 EPİDEMİYOLOJİ

Candida türleri, mantar enfeksiyonunun en sık ve önemli nedenidir. Hastanede yatan çocuklarda invaziv fungal enfeksiyonuna neden olur. Prematüritesi, konjenital anomalisi, kronik hastalığı, immun yetmezliği olan ve kritik durumdaki hastalardaki etkisi daha yaygındır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) İKE insidansı, 1970'lerden beri giderek artmaktadır, 1980 ve 1989 yılları arasında *Candida* kaynaklı nozokomiyal kan akımı enfeksiyonu (KAE) oranı dört katına çıkmıştır (13).

ABD'de fungal organizmalar kaynaklı sepsis sıklığında 1979 yılından beri yılda %207 artış görülmüştür (3,14). Çocuklarda fungal enfeksiyonlara bağlı

mortalite sepsisin tüm sebeplere bağlı mortalitesi içinde ikinci en sıktır (%13) (14). Buna karşın yakın zaman içinde yapılan çalışmalarda, 2000-2010 yılları arasında hem yenidoğanlar hem de pediatrik yaş grubunda İKE'de bir azalma olduğu ileri sürülmektedir (1, 15). Bu duruma etki eden düşüşün sebebi bilinmemekle beraber birçok faktörün etkili olduğu düşünülmektedir. Enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması ve yüksek riskli hastalarda hedeflenen antifungal profilaksinin kullanımı ile ilişkili olduğu farz edilmektedir. Bununla beraber, halen ABD'de santral kateter ilişkili KAE'lerin en yaygın ikinci nedeni *Candida spp*'dir (16). Kandidemili çocukların %8.3 -%17'sinde yayılım görülür (5, 17), en sık akciğer (%45.2-58), karaciğer (%23), böbrek (%16) beyin (%12), kalp (%8-22.3), dalak (%8) ve gözlerde (%3.2-8) etkilenme olduğu düşünülmektedir (18). Yaygın enfeksiyon genellikle daha ciddi seyreder ve daha uzun antifungal tedavi gerektirir (5).

Çocuklarda kandidemi çok ciddi klinik sonuçlara yol açmakla beraber yatış süresinin uzamasına ve maliyetin artmasına da neden olmaktadır. İnvaziv kandidiyazisin önemli morbidite ve mortalite potansiyeli taşıdığı göz önüne alınmalıdır. Bir çalışmada neonatal dönem dışında incelenen 1108 pediatrik olguda kandidemiye bağlı mortalite oranı %16 olarak bulunmuştur (19). Bir başka kohort çalışma ise çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan 64 hastada yapılmış ve mortalite oranı %28 olarak (%70'i non-albicans suşlardan) bulunmuştur (20). Kandidemisi olan çocuklarda kabaca mortalite oranları %10 - %26 arasında değişmektedir (21, 22). *C. albicans* gastrointestinal sistem, genital mukoza ve diğer muköz membranlarda bulunan esas *Candida* türüdür (10). *C. albicans*, çocuklarda invaziv mantar hastalığının en yaygın nedenidir ancak, yapılan uluslararası bir çalışmadaki verilerde non-albicans türlerinin çocuklarda İKE'nin yarısından fazlasını oluşturduğu belirtilmiştir (23).

Pediatrik popülasyonda en sık izole edilen kandida türü *C. albicans*'tır. 1994-2000 yılları arasında neonatal kandidiyazisi inceleyen bir prospektif çalışmada vakaların 58 vakanın 38'inde (%66'sı) izole edilen etken olarak *C. albicans* tespit edilmiştir (24). Benzer şekilde, hematopoetik kök hücre nakli yapılan pediatrik hastaların bir yıllık izlemlerinde 57 hastanın 31'inde (%54'ü) *C. albicans* izole edilmiştir (25). Bununla birlikte İKE etkeni olarak

C. albicans'ın izole edildiği vakaların yüzdesi merkezlere göre %29'dan %80'lere kadar farklılık göstermektedir (26). *Candida albicans*'ta, diğer *Candida* türlerine göre daha yüksek end organ hasar ve mortalite oranları ile ilişkilidir (27).

Bazı coğrafi bölgelerde, çocuklarda, non-*albicans* bir tür olan *Candida parapsilosis*'in predominant suş olduğunu belirten çalışmalar da vardır (28, 29). Özellikle, *C. parapsilosis*, İKE'lı çocuklardan izole edilen ikinci en yaygın türdür. Sağlık bakımı ile ilişkili vakalarda, kontamine solüsyonlardan ve sağlık bakımı sağlayıcıların ellerinden bulaştığı görülmüştür (30, 31). *C. parapsilosis*, sağlık personelinin ellerini kolonize eden en yaygın türdür ve bu durum enfeksiyon kaynağı olabileceğini düşündürmektedir (32). Pediatrik hastalarda yapılan bir uluslararası prospektif kohort çalışmasında, *C. parapsilosis*'i İKE vakalarının %22 - %34'ünde tanımlamıştır ve *C. parapsilosis*'e bağlı invaziv hastalığı olan çocuklarda tedavi başarı oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir (23). *C. parapsilosis*'in ekinokandin duyarlılığı diğer *Candida* türlerine göre daha düşüktür. Buna karşın *C. parapsilosis*'in diğer *Candida* türlerine göre daha düşük mortalite oranları nedeniyle virulansının daha az olduğu düşünülmektedir (27).

C. glabrata ve *C. krusei* daha az sıklıkla üretilen türlerdir, fakat flukonazole dirençli olmaları nedeni ile önemli etkenlerdir (33). *C. krusei* tüm yaş gruplarında nadirdir. *C. glabrata*'nın görülme sıklığı çocuklar ve yetişkinler arasında farklılık gösterir. Çocuklarda yetişkinlere oranla sıklık oldukça azdır. *C. glabrata*, yetişkinlerde İKE olgularının %25'ten daha fazlasında görülürken (33), pediatrik yaş grubunda %9'undan daha azında görülür (29). *C. tropicalis*, çocuklarda çok nadir bir İKE etkenidir ve genellikle maligniteli hastalarda görülür (8). *C. lusitania*, daha az sıklıkta izole edilir. *C. dubliniensis*, daha çok insan immün yetmezliği sendromunda (AIDS) görülürken (34), *C. guilliermondii* kanserli hastalarda kan akımı enfeksiyonu (KAE) ve *C. kefyr* özofajit nedeni olarak bildirilmiştir (35).

2.4 RİSK FAKTÖRLERİ

Pediyatrik popülasyonda, yetişkin popülasyona göre kandidemi ilişkili risk faktörü çalışmaları kısıtlıdır. Bununla beraber, pediyatrik ve yetişkin hasta grupları için İKE ortaya çıkışı ve yönetimi arasındaki ilişkiye bakılarak, çocuk yaş grubuna dair sonuç tahmin edilebilirliği kuşkuludur. Bunun sebebi; epidemiyolojik farklılıklar ve *Candida* türlerinin dağılımıdır (36). Farklılıklar genellikle çocuk yoğun bakım ünitesinde (ÇYBÜ) yatan daha genç yaşta hastalarda, altta yatan hastalıkların farklı paternde olmasından kaynaklanmaktadır. Bu durum, yetişkinlerde genellikle dejeneratif hastalıklara bağlı iken ÇYBÜ hastalarında yaygın olarak konjenital anomaliler ve özellikle neonatal dönemde buna bağlı problemlerle ilişkilidir. Ayrıca yetişkin ve pediyatrik hasta popülasyonunun farklılığı, hem medikal hem de cerrahi tedavi sonrasında normal yaşantısına devam edebilmek açısından tam zıtlık göstermektedir (36). Pediyatrik hastalarda kandidemi daha düşük mortalite ile ilişkili olmasına karşın, hastanede kalış süresi ve maliyet çocuklarda daha fazladır (36, 37).

İKE ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi birçok sebepten ötürü oldukça önemlidir: 1-Hastaları dissemine hastalıklara yatkın hale getiren faktörleri anlamak, daha ölümcül komplikasyonları azaltmak için yapılan müdahaleleri tasarlamak açısından kritiktir 2-Dissemine kandidiyazisin risk faktörlerini tanımlamak, klinisyenlere tanısal hesaplama ve kandidemili çocukların yönetimi hakkında daha bilgiye dayalı karar verme konusunda yardımcı olacaktır 3- Disseminasyon riski olan hastaları tanımlayarak, prognoz ve tedavi süresini belirlemede yardımcı olacaktır (5). Pediyatrik hastalarda, neonatal dönem dışında, kandidemi sonrası disseminasyon için risk faktörlerini tanımlayan ve yaşam boyu risk faktörlerini aydınlatılabilmek amacıyla yapılmış bazı çalışmalar mevcuttur. Bir olgu kontrol çalışmasında, kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda transplantasyon öncesi ve sonrası fungemili hastalar karşılaştırılmış, her iki grupta da uzun süreli total parenteral nutrisyon (TPN) ve antibiyotik tedavisinin risk faktörü olduğu görülmüştür (38). Bir başka bir olgu kontrol çalışmasında, santral venöz kateteri (SVK) olan,

kandidemi öncesinde topikal antifungal ajan kullanan ve uzun süre TPN alanlarda daha sık görüldüğü gösterilmiştir (39).

Retrospektif bir kohort çalışmasında, 2001-2010 yılları arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YDYBÜ) yatan >1500 gram yenidoğanlar incelenmiş, uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve düşük trombosit seviyeleri (<50.000/mm³) güçlü olasılıklı risk faktörü olarak belirlenmiş ve invaziv kandidiyazisli hastaların mortalitelerinin arttığı gösterilmiştir (40). Çoklu merkezli bir olgu kontrol çalışmasında da, çocuk yoğun bakım ünitesine (ÇYBÜ) başvuran hastalarda kandidemi için risk faktörleri incelenmiştir (18). Yapılan bir başka olgu kontrol çalışmasında, 2010-2011 yılları arasında ÇYBÜ yatışı olan pediatrik hastalar için risk faktörleri incelenmiş ve kontrol grubuna kıyasla kandidemili olgularda yoğun bakımda yatış süresinin uzunluğu, mekanik ventilatörde kalma süresi, SVK varlığı, ve uzun süreli TPN alımı daha yüksek oranda saptanmıştır (41). Çoklu değişkenleri içeren başka bir analizde, dört gün veya daha uzun süre anaerobik etkinliği olan vankomisin veya antimikrobiyal ajan kullanımı, bağımsız olarak artan kandidemi riski ile ilişkili bulunmuştur. Diğer önemli risk faktörleri arasında malignite ve santral venöz kateterin varlığı bulunmaktadır.

Risk faktörlerinden yararlanılarak, vankomisin, anaerobik spektrumlu antibiyotikler, malignite, SVK varlığı ve TPN kullanımı gibi risk faktörleri içeren klinik tahmin parametreleri oluşturulmuş, üç ya da daha fazla risk faktörüne sahip olan çocuklarda %10-46 arasında kandidemi gelişme riski tespit edilmiştir (18). ÇYBÜ hastalarında yapılan bir başka çalışmada SVK, arteriyel kateterler, uzun süreli TPN ve antibiyotik kullanımı gibi benzer risk faktörleri tanımlanmıştır (36). Ancak çok merkezli bir çalışmada yukarıda bahsedilen çalışmada tanımlanan risk faktörlerinin geçersiz olduğu belirtilmiştir (42). Bir olgu kontrol çalışmasında, dissemine kandidiyazis gelişimi açısından, devamlı pozitif kan kültürleri, en az üç gün SVK varlığı ve immüsupresyon yaratan faktör varlığı (nötropeni, immüsuprese ilaçların kullanımı veya kemik iliği transplantasyonu öyküsü) bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (5). Bir başka olgu kontrol çalışmasında da vazopressör kullanımı, SVK çıkarılmasını takiben uzamış kandidemi (≥ 3

gün) ve nötropeni dissemine kandidiyazis için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (17).

Neonatal kandidemi için risk faktörlerinin belirlendiği bir olgu kontrol çalışmasında da, kandidemisi olan ve olmayan grupların karşılaştırılmasında, kandidemili hastalarda, gastrointestinal disfonksiyon varlığının altta yatan en önemli hastalık olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada, >2 hafta süreyle antibiyotik kullanımı, üç çeşitten fazla antibiyotik kullanımı, SVK varlığı, >2 hafta TPN kullanımı, tekrarlayan endotrakeal entübasyon, gastrointestinal cerrahiye seconder olarak ve maternal kandida vajiniti varlığının kandidemili hastalarda anlamlı şekilde yüksek olduğu belirtilmiştir (43). Benzer şekilde, uzamış kandidemi ve immün yetmezliğin disseminasyon ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (44). Mortaliteye ilişkin risk faktörleri de incelenmiş, enfeksiyon esnasında yoğun bakımda yatış, arteriyel kateter varlığı, trakeal entübasyon ve nötropeni önemli bulunmuştur (3, 22).

Yeni yapılan bir çalışmada, non albicans *Candida* türlerinde azol direncinin *C. albicans*'a göre daha fazla olduğu belirtilmiş, non-albicans türlerin *C. albicans* ile karşılaştırılmasında, sepsis ve septik şok tablosuna ilerleme ve mortalitesinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (45) Son dönemde artan azol grubu antifungal direnci nedeniyle, özellikle *C. krusei* ve *C. glabrata* için risk faktörleri üzerine yapılan bir çalışmada, iki yaşından büyük olma, daha önce flukonazol tedavisi alma ve yakın zamanda cerrahi operasyon öyküsü, bu türler için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (46). İki çalışmada da SVK varlığı, immunsupresyon (hematolojik malignensi, solid organ ya da kök hücre transplantasyonu, antineoplastik kemoterapi, nötropeni, uzun süreli glukokortikoid kullanımı gibi), gastrointestinal mukoza hasarı yaratan durumlar (antineoplastik kemoterapi veya immunmodülatör ile ilişkili, abdominal cerrahi, anastamoz kaçağı ya da gastrointestinal perforasyona bağlı), geniş spektrumlu antibiyotikler, böbrek yetmezliği sonrası hemodiyaliz, mekanik ventilasyon ve genetik yatkınlık sayılmıştır (47, 48).

2.5 PATOGENEZ

2.5.1 Patojen Faktörler

Konak hücreyi hasarlama ve hastalık yapabilme yeteneği mikroorganizmanın virülansı için çok önemlidir. İKE'nin en yaygın nedeni *C.albicans* olduğundan, virülans faktörleri en iyi *C. albicans* üzerinde çalışılmıştır(49). *C. albicans*'ın patojenitesine biyofilm oluşumu, morfolojik değişim özelliği, adezyon, hidrolitik enzimlerin salgılanması ve adezyon dahil olmak üzere bazı virülans faktörü aracılık eder ve bu şekilde insanlarda fırsatçı mantar patojeni haline gelir.

Kolonizasyon ve konak invazyonunun sağlanması için *C. albicans*'ın öncelikle yüzeylere ve tıbbi cihazlara adezyonu şarttır. Mantar yüzeyi ve konakta bulunan adezyon biyomolekülleri adezyona aracılık eder (50). Aglutinin benzeri sekans proteinleri (Als) adı verilen adhezinler, *C. albicans*'ta en sık eksprese edilen adhezinlerdir ve bunlar hücre duvarının dış tabakasına lokalize bir grup glikozil fosfatidil inozitol (GPI) bağlı proteinleri kodlar. Hifal duvar proteini 1 (Hwp1p) sadece germ tüp yüzeyinde bulunur ve bukkal epitel hücrelerine sıkı bağlanmasına aracılık eden önemli bir adhezindir ve glikozile edilmiş mannoproteinler ve sialik asitler gibi hücre duvarı karbonhidratları da adezyona katkıda bulunmaktadır (51). Non-albicans dışı türler arasında; *C. tropicalis*'in Als proteinleri ürettiği gösterilmiştir, aynı zamanda *C. glabrata*'nın epitelyal adhezin (EPA) gen ailesince kodlanan bir adhezinler grubu oluşturduğu bulunmuştur. Hücre duvarı adhezin benzeri proteinler *C. parapsilosis*'te bulunmakla beraber bu proteinlerle virülans ilişkisi üzerine çalışmalar sınırlıdır (49).

Biyofilm oluşumu *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* ve *C. tropicalis* dahil olmak üzere çeşitli *Candida* türleri için önemli bir virülans faktörüdür. Santral venöz ve üriner kateterler, kardiyovasküler cihazlar ve protez implantlar gibi birçok tıbbi cihazların kullanımında enfeksiyonlarda biyofilm tabakası önemli bir rol oynar (52). Biyofilmin oluşması, yapısı ve bileşimi; temas yüzeyine, çevresel faktörlere ve *Candida* türlerinin mayadan hif oluşturma yeteneğine bağlıdır (53). Birçok çalışmada, biyofilm oluşumunun antifungal direnci önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir.

Biyofilmin direnç ile ilişkisi ile ilgili olarak, *Candida*'nın yavaş çoğalma oranı ve ilaç penetrasyonunun azalması nedeniyle direnç sağladığı ileri sürülse de bazı çalışmalar bu sonuçları desteklememiştir (54). Antifungal direncin multifaktöriyel olduğu söylenebilir.

Candida türlerinin patojenitesinin temel bir özelliği, hücre dışı hidrolitik enzim üretimidir. *Candida* tarafından üretilen en önemli üç hidrolitik enzim, aspartil proteinazlar (Saplar), fosfolipaz B enzimleri ve lipazlardır (49). Sap proteinleri, 10 SAP geninden oluşan bir aile tarafından kodlanır ve *Candida* virulansındaki temel belirleyiciler olarak kabul edilir (55). Hidrolitik enzimler sayesinde alfa 2 makroglobulin, Ig G ağır zincirleri, P laktoglobulin, C3 proteini, kollajen ve fibronektin dahil birçok önemli immünolojik ve yapısal proteini indirgeyerek mukozal zarlarının yapısının bozulması sağlanır doku invazyonu kolaylaşır. Hif varlığının *C. albicans*'ın patojenitesinde ve doku invazyonunda önemli bir rol oynadığından bahseden bir çalışma mevcuttur (56).

2.5.2 Konağa Ait Faktörler

Candida türleri lokalize veya yaygın olarak vücuttaki her doku veya organda enfeksiyona neden olabilir. Hastanın risk faktörlerine ve immunitesine bağlı olarak farklı klinik tablolar ortaya çıkabilir ve bireysel bağışıklık yanıtları da farklılık gösterir. *Candida* enfeksiyonunda konağın ilk tepkisi, fungal hücre duvarı üzerinde bulunan patojen ile ilişkili moleküler paternlerin tanınmasıdır(57). Maya ve hif morfolojik özelliklerinin tanınması farklıdır ve her bir form farklı konak reseptörleri tarafından tanınır (58). Toll benzeri reseptörlerden (TLR) TLR2, TLR4 ve TLR9'un, *Candida*'nın tanınmasında ve proinflamatuvar sitokinlerin uyarılmasında önemli rolleri olduğu düşünülmüştür (57). CLR' ler, mikrobiyal polisakkaritleri tanıyan büyük bir reseptör ailesidir. Bu ailede dectin 1, dectin 2, makrofaj mannoz reseptörü 1, dendritik hücre spesifik intersellüler adezyon molekülü 3 (ICAM3) ve çözümlü mannoz bağlayıcı lektin gibi reseptörler *C. albicans*'ı tanımaya yardımcı olur. Fagositozda, inflamatuvar sitokinlerin üretiminde, nötrofil toplanması ve aktivasyonunda ve kompleman aktivasyonunda rol oynar (59). *C. albicans*'a karşı dissemine enfeksiyon için T-helper 1 (TH1) tipi ve mukozal enfeksiyon için TH17 tipi yanıtlar da önemli bir role sahiptir (60).

Candida'ya doğal bağışıklıkta patern tanıma reseptörlerinin rolüne ek olarak, makrofajlar, nötrofiller ve monositler antifungal hücrelerdir. Nötropenik hastalarda dissemine hastalık riskinin yüksek olması bu durumu kanıtlar niteliktedir (17). Enfekte organlardaki fagositler, *Candida*'nın öldürülmesinde rol alırken, nötrofiller ve monositler enfekte alanda toplanır. Büyük hifler, *Candida*'nın fagositozunu engelleyebilirse de, çalışmalar hem maya hem de hif formlarının öldürülmesinde nötrofil hücre dışı tuzaklarının (NET) önemli bir rolü olduğunu göstermiştir (61).

Adaptif bağışıklık sisteminin, orofaringeal kandidiyazise karşı korunmada önemli bir rolü vardır. Daha önceleri adaptif bağışıklıkta CD4+ TH1 hücrelerin etkili olduğu düşünülürken, 2005 yılında CD4 + TH17 hücrelerinin bir alt kümesinin keşfi ile araştırmacılar, TH17 tipi yanıtların, mukozada *C. albicans*'ı kontrol etmede çok önemli bir rol oynadığını bulmuşlardır (62, 63). Bu durum, hiperimmünglobulin E sendromu (HIES), izole otozomal dominant kronik mukokutanöz kandidiyazis (AD-CMC), kandidiyazis ve ektodermal displazi ile otoimmün poliendokrinopatiye (APECED) bağlı primer immün yetmezliğin bir parçası olarak kronik mukokutanöz kandidiyazı (KMK) olan hastalarda yetersiz TH17 yanıtı ile ilgili ortak bir bozukluğu paylaştığını düşündürmektedir.

Hiperimmünglobulin E sendromuna yol açan majör genetik defekt, STAT3 transkripsiyon faktörünü kodlayan gendeki bir mutasyondur ve TH17 farklılaşmasında bozulmaya neden olur (63). Otozomal dominant kronik mukokutanöz kandidiyazisli hastaların çoğunun, TH17 yanıtlarının uyarılması için önemli olan STAT1 geninde defekt vardır. *Candida*'nın hematojen yayılımında cilt ve gastrointestinal sistem *Candida* türleri için giriş kaynağı olduğu düşünülmüştür. Bununla ilgili olarak 1969'da yapılan bir deneyde, bir araştırmacı 10^{12} adet *C. albicans* hücrelerini oral yoldan almış ve ardından seri kan ve idrar örnekleme yapılmıştır. Geçici febril reaksiyon sonrası *C. albicans*'lar, üç saat içinde kan ve idrardan izole edilmiştir, böylece barsağı kandidemi kaynağı olarak destekleyen tek deneysel insan kanıtı oluşturulmuştur (64). Bazı çalışmalarda, ana kaynağın bağırsak kolonizasyonu olduğunu destekleyen kuvvetli veriler mevcuttur (65) ve bu nedenle anaerobik etkili antibiyotikler, kandidemi için önemli risk faktörleri olarak görülmüştür; anaerobik etkili antibiyotikler,

mayaların barsakta daha uzun süre ve daha fazla miktarda kolonize olmasını sağlar (66).

Yanık hasarı olan ve intravasküler kateterli hastalar İKE gelişimi için risk altındadırlar (52). Steroid kullanımı süt çocuğu ve çocuklarda artmış kandidiyazis riski ile ilişkili bulunmuştur (67). Kortikosteroidler, immün fonksiyonun baskılanmasına ek olarak, *Candida* virülans genlerinde upregülasyon yapabilir (68) ve kortikosteroide bağlı hiperglisemi de hastaları enfeksiyona yatkın hale getirebilir.

Cerrahi yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar diğer tüm erişkin yoğun bakımlardakilere kıyasla kandidiyazis açısından en yüksek riske sahiptir (69). Barsak mukozal bariyerinde zedelenmeye sebep olan abdominal cerrahi, *Candida*'nın periferik kan dolaşımına geçişini kolaylaştırabilir (70). Cerrahi hastalar ayrıca geniş spektrumlu antibiyotiklere maruz kalma ve SVK'lerin kullanımı nedeniyle yüksek risk altındadır (71).

2.6 KLİNİK BULGULAR

Candida türleri ile oluşan enfeksiyonların birçok klinik şekli vardır. Hangi klinik ile seyredeceği de konağın immünitesine predispozan risk faktörleri olup olmadığına bağlıdır. Klinik prezentasyonu yüzeysel (mukokutanöz) ve invaziv hastalık olarak incelenebilir.

2.6.1 Yüzeysel Kandidiyazis

2.6.1.1 Orofaringeal Kandidiyazis

Candida enfeksiyonunun en sık görülen klinik tipi orofaringeal kandidiyazistir. Orofaringeal kandidiyazis genellikle neonatal ve infantlar, primer veya edinilmiş immün yetmezlikli hastalar ve kemoterapi alan hastalarda görülür. İnhal kortikosteroid veya uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanan sağlıklı çocuklarda da ortaya çıkabilir. Orofaringeal kandidiyaziste en sık görülen bulgu psödomembranöz kandidiyazis veya pamukçuktur. Psödomembranöz kandidiyazis, daha çok bukkal mukoza, dil ve gingivada beyaz veya krem rengi plakların varlığı ile karşımıza çıkar. Bunun yanında yumuşak damak, uvula ve tonsillerde de görülebilir. Bu lezyonlar sıklıkla asemptomatiktir. Ancak ağrı ve disfaji de görülebilir (71).

Bu membranların histolojik incelemesinde, maya ve filamentli *Candida* formları ile birlikte epitel hücreleri de görülür (72). Bu plaklar hafifçe kazınarak temizlenebilir ve eritematöz zemin bırakır. İmmün yetmezlikli hastalarda gelişen pamukçuk bazen özofajit, larenjit veya invaziv hastalığa ilerleyebilir.

Diğer orofaringeal kandidiyazis formları ise angular keilitis ve eritematöz atrofik kandidiyazistir. Angular keilitis tek başına, eritematöz veya psödomembranöz atrofik kandidiyazis ile birlikte görülebilir. Ağrılı eritem ve ağız kenarlarında fissür ile seyreder. *C. albicans* en sık izole edilen türdür. *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* da görülebilir (73).

Eritematöz atrofik kandidiyazis sıklıkla bukkal mukoza, dil ve damakta ağrılı eritematöz lezyonlar olarak ortaya çıkabilir. Bu tip genel olarak geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile ilişkilidir. Antibiyotikler kesildiğinde ve normal bakteriyel flora geri döndüğünde kendiliğinden düzelir (72).

2.6.2 Özofageal Kandidiyazis

Özofageal kandidiyazis, yaygın olarak hematolojik maligniteli hastalarda ve HIV ile enfekte çocuklarda görülür. Risk faktörleri orofaringeal kandidiyazla benzerdir; primer immune yetmezlik, inhale ya da sistemik kortikosteroid veya geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, malignite varlığı ve transplantasyondur (74, 75). Özofageal kandidiyazis, orofaringeal kandidiyazis olsun ya da olmasın görülebilir, ancak genellikle orofaringeal kandidiyazis eşlik eder. Yutkunma ile ağrı (odinofaji) en ayırt edici özeliğdir. Bunun dışında disfaji, retrosternal ve epigastrik ağrı, immün sistemi baskılanmış çocuklarda inflamasyona bağlı ateş yaygın görülen semptomlar arasındadır (76).

Tanı genellikle endoskopik olarak konulur. Endoskopide beyaz mukozal plaklar tanıda destekleyicidir. Ayrıca eritem ve özofageal mukozada ödem, ülserasyon ve ciddi olgularda striktür görülebilir. Alternatif bir tanı yöntemi de HIV/AIDSli hastalarda ortaya çıkan klinik tabloya göre sistemik antifungal ajanlarla tedavi başlamaktır (örneğin; flukonazol oral 6 mg/kg yükleme dozunu takiben günde tek doz oral 3 mg/kg/gün'den devam edilebilir) (77) Odinofaji genellikle antifungal tedaviyi takiben birkaç gün içinde iyileşme gösterir, eğer semptomlarda üç ya da dört gün içerisinde

iyileşme olmazsa endoskopi ve biyopsi gerekebilir (78). Endoskopi esnasında alınan pozitif sürüntü kültürü, *Candida*'nın flora kolonizasyonu ile enfeksiyonunu ayırt ettirmedeğinden kesin tanı, biyopsi materyalinde doku invazyonunun histolojik olarak gösterilmesi ile konulur (72).

2.6.3 Vulvovajinal Kandidiyazis

Vulvovajinal kandidiyazis menarştan önce nadirdir, ancak geç ergenlik ve yetişkinlik döneminde sıklığında artış görülür. Kadınların %50 -%70'inde yaşam boyu bu enfeksiyon geçirilir (79). Vulvovajinal kandidiyazis gelişimi için risk faktörleri arasında diyabetes mellitus, gebelik, oral kontraseptif kullanımı, glukokortikoidler ve geniş spektrumlu antibiyotikler sayılabilir (80). Vajinal irritasyon, pruritus, eritem, dizüri ve kokusuz, kalın, beyaz, süt kesigi gibi akıntı yaygın olarak görülen semptomlardır. Cinsel aktif adölesanlarda disparuni görülebilir. Vulvovajinit vakalarının %80'den fazlasında etken *C. albicans*'tır (81). Bazı hastalarda primer etken *C. glabrata*'dır, şikayetleri daha hafiftir ve fizik muayenede yalnızca eritem saptanır (82).

Tanı, mikroskop altında serum fizyolojik ya da potasyum hidroksitle maya, psödohip veya hiflerin görülmesi ile konmaktadır. Mikroskopi duyarlılığı %38 -%83 arasında değişmektedir (83). *Candida*'nın vajinal sürüntü kültüründen saptanması kolonizasyon ve enfeksiyonu birbirinden ayırt etmez.

2.6.4 Kutanöz Kandidiyazis

Kutanöz kandidiyazis, ciltte maserasyon olan nemli ve kapalı cilt bölgelerinde görülür. Bebek bezi dermatiti (diaper dermatit) buna örnek olarak gösterilebilir. Diaper dermatit ilk iki ile dördüncü aylarında pik yapar (84). *Candida* diaper dermatit lezyonları genellikle perianal bölgede başlar, perine ve inguinal kıvrımlara doğru yayılır. Eritemli zeminde satellit püstüller lezyonlar çevresel yayılım göstererek birleşme eğilimindedir. Orofaringeal kandidiyazisli olgularda %34-%52 diaper dermatit eşlik etmesi, diaper dermatitin ardışık oral ve gastrointestinal kolonizasyonun sonucu olabileceğini gösterir(84). Çocukların %90'ında dışkıda *Candida* kolonizasyonu mevcuttur ve bu bulgu, *Candida* diaper dermatiti için

gastrointestinal sistemin önemli bir kaynak olduğunu gösterir (85). Kutanöz kandidiyazisin bir formu da intertrigo denilen formdur; aksilla, meme altı, inguinal bölge ve parmak arası gibi kıvrımlı bölgelerde de ortaya çıkabilir.

2.6.5 Kronik Mukokutanöz Kandidiyazis (KMK)

Kronik mukokutanöz kandidiyazis (KMK) genellikle çocuklukta görülen nadir bir sendromdur. Bazı hastalarda kronik mukokutanöz kandidiyazis otozomal resesif poliglandüler otoimmün sendrom tip 1'le ilişkilidir (Hipoparatiroidizm, hipotiroidizm ve adrenal yetmezlikle seyreder). Bu hastalarda *Candida*'nın müköz membranlardan ve kutanöz yapılardan eradike edilmesinde yetersizlik mevcuttur ve bundan altta yatan T hücre defektinin sorumlu olduğu düşünülmektedir (77). Klinik olarak ciddi, tekrarlayan vajinit, onikomikozis ve kronik cilt lezyonları görülür. Orofarenks, deri, tırnaklar ve nadiren özofagus ve larinksin persistan veya tekrarlayan hiperkeratotik ve kabuklu cilt lezyonları yüzde, skalpte ve ellerde olabilir. Visseral tutulum nadirdir. *Candida* enfeksiyonları ile karakterize bir klinik sendromdur. Bazı istisnalar olmakla birlikte KMK, mukozal TH17 yanıtındaki defekte bağlı olarak gelişir. Tipik olarak bebeklik döneminde veya erken çocukluk döneminde ortaya çıkar. Yaygın kutanöz ve mukozal tutulumu rağmen, KMKlı çocuklarda İKE gelişimi nadirdir.

2.6.6 Kandidemi ve Akut Dissemine Kandidiyazis

Kandidemi kan kültüründe *Candida* izole edilmesi olarak tanımlanabilir. Kandidiyazis, kandidemi ve visseral organların (karaciğer, dalak, kemik vs) enfeksiyonları dahil olmak üzere tüm derin yerleşimli *Candida* enfeksiyonlarını içerir. Yenidoğanlarda, immünyetmezlikli hastalarda ve yoğun bakım yatışı olan çocuklarda kandidemi gelişme riski çok yüksektir. Akut dissemine kandidiyazis hematolojik yayılım sonucunda ciddi visseral enfeksiyon geliştiğinde ortaya çıkar. İmmün sistemi sağlam olan çocuklarda nadirdir.

Kandideminin klinik şekilleri minimal bir ateşten fulminant sepsis sendromuna kadar değişiklik gösterir. Fulminan sepsis tablosunda ciddi bakteriyel enfeksiyondan ayırt edilemez. Multiorgan yetmezliği bulguları ortaya çıkabilir. Gözlerde ve ciltte spesifik lezyonlar ve daha az yaygın

olarak kas apseleri oluşabilir (77). Her ne kadar uzun süreli kandidemi, artmış yayılma riski ile ilişkili olsa da, tek bir pozitif kan kültürü sonucunda bile disseminasyon görülebilir (86, 87).

2.6.7 İnvaziv Fokal Enfeksiyonlar

İnvaziv kandidiyazis için belirlenen risk faktörleri özellikle uzun süreli yoğun bakım yatışı olmak üzere kritik hastalığa sahip olmak, abdominal cerrahi öyküsü, akut nekrotizan pankreatit, hematolojik malignite, solid organ tümörleri gibi hastalıkların olması, solid organ transplantasyonu uygulanması, özellikle preterm ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, SVK veya TPN kullanımı, hemodiyaliz uygulanması, glukokortikoid veya kemoterapi kullanımı ve kandida kolonizasyonu şeklinde sıralanmaktadır (88).

2.6.7.1 Üriner Sistem Kandidiyazisi

Kandidüri hastanede yatan hastalarda oldukça yaygındır. Ancak bunun sebebinin mesane kolonizasyonu mu yoksa enfeksiyon mu olduğunu ayırt etmek zordur (89). Kandidüri için risk faktörleri arasında kalıcı mesane kateteri, antibiyotikler ve yeni geçirilmiş cerrahi bulunmaktadır (90).

Renal kandida enfeksiyonları, izole kandidüri, böbrek toplayıcı sistemi içinde debrisler ve böbrek parankim tutulumunu kapsar (91). *Candida* pyelonefriti nadirdir. Hematojen yayılmaya sekonder olarak görülebilir ve multipl mikroapsellerle karakterizedir. Asendan enfeksiyon olarak obstrüksiyonla ortaya çıkabilir. Asendan enfeksiyon genellikle unilateraldir ve hematojen enfeksiyondan daha sık görülür. mesanedeki *Candida* enfeksiyonu ve *Candida* pyelonefriti bir arada görülebilmesine karşın, bu ikisini ayırmak oldukça önemlidir çünkü tedavileri farklıdır (77). İdrar sondası olmayan asemptomatik bireylerde idrarda mayanın varlığı, genellikle kontaminasyonu veya kolonizasyonu gösterir. Kalıcı bir idrar sondasının varlığında kandidürinin klinik önemi ise net değildir. Çünkü idrardaki *Candida*, kateterle ilişkili bir idrar yolu enfeksiyonunu veya kateterin kolonizasyonunu ve biyofilm oluşumunu gösterebilir. Yeni yerleştirilen kateterden tekrar alınan idrar örneği, kandidüriyi kateter kolonizasyonundan ayırmaya yardımcı olur. İdrar tetkikinde piyüri,

hematüri veya lökosit esterazın varlığı, enfeksiyonu kolonizasyondan ayırt etmede yararlı olabilir. Bununla birlikte, uzun süreli kateterler idrar tetkikinde yanlış pozitifliğe neden olabilir.

Candida pyelonefriti bakteriyel pyelonfritlerle benzer semptomlara sahiptir: ateş, titreme, yan ağrısı ve dizüri görülür. İmmun yetmezlikli hastalara ek olarak, üriner sistemde anatomik obstrüksiyonu ve konjenital malformasyonu olan çocuklarda ya da nörojenik mesanesi olan çocuklarda üriner staz kandidaya bağlı idrar yolu enfeksiyonu riskini artırır (91).

Renal ultrasonografi, böbrek parankiminde anormallik saptanması ve varsa idrar yolu obstrüksiyonunun tespitinde en sık tercih yöntemdir. Ultrasonda hiperekoik lezyonlar şeklinde görülebilir. Diğer görüntüleme yöntemleri manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve renal kortikal sintigrafidir.

Kandidemili hastalarda idrarda *Candida* saptanması, mayanın renal parankime hematojen yolla yayıldığını gösterir. *Candida* hematojen yolla renal parankime yayıldıktan sonra renal apse oluşumu, renal miçetoma gelişimi (fungus topu), renal tübüler sistem obstrüksiyonu ve renal yetmezlik gelişebilir. Hematojen yayılımla böbrek parankiminin tutulumunda, bakılan idrar kültüründe *Candida* nispeten düşük koloni sayısına sahiptir (92). Bu hastalarda ultrasonografi ile renal parankimin değerlendirilmesi gerekir. Sistemik antifungal tedavi renal tutulum için genellikle yeterlidir. Üriner sistemde tam obstrüksiyon olan hastalarda cerrahi müdahale gerekir (93). Komplike kandidürisi olmayan, nötropenik olmayan ve üriner kateteri olan hastalarda sistemik antifungal tedaviye gerek yoktur. Bu hastalarda foley sondanın çekilmesi ya da değiştirilmesi gerekmektedir.

2.6.7.2 Periton, gastrointestinal sistem ve safra kesesi kandidiyazisi

Peritoneal kavitedeki *Candida* enfeksiyonu postoperative yara yeri enfeksiyonu, gastrointestinal perforasyon ya da kronik periton diyalizi sonrası ortaya çıkabilir (94, 95). Peritonit perforasyonla ilişkili primer ya da cerrahi prosedürle ilişkili genellikle polimikrobiyel olan sekonder peritonittir. Belirgin semptomlar ateş, titreme ve karın ağrısıdır. Bu bulgular bakteriyel peritonitle neredeyse aynıdır, hatta birlikte görülürler.

Peritonitinin en yaygın nedeni periton diyalizi (PD) ile ilişkili peritonittir. En sık *Candida* türleri neden olur. Periton diyaliz kateterinin kolonizasyonu veya biyofilm oluşumu, enfeksiyon kaynağıdır ve bu nedenle kateterin çıkarılması, kaynak kontrolü açısından önemlidir. Kan dolaşımına invazyon ile sepsis ve apse formasyonu görülebilir, cerrahi drenaj gerekir. Ekstraperitoneal yayılım nadirdir. Tanısı en iyi şekilde bilgisayarlı tomografi altında, ultrason rehberliğinde ya da cerrahi sırasında sıvı aspiratı alınması ile konulur. Diyalizatta $100 /\text{mm}^3$ 'ten daha yüksek bir lökosit sayısı görülebilir. Sistemik antibiyotik kullanımı PD ile ilişkili fungal peritonit gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Sonuçlar genellikle iyi olup, erişkinlerde görülen %13 -%53 arasında mortalite oranına göre çocuklar %0 -%6 arasında düşük mortalite oranlarına sahiptir. Ek olarak, çocuklarda fungal peritonit tedavisi sonrasında %50 -%70'i PD'ye devam edebilir (96, 97).

Alt gastrointestinal kanalın İKE'si bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ve nadiren görülür. Literatürde yapılmış yeterli pediatrik çalışma yoktur. Klinik bulgular ya tek başına enterokolit ya da pnömotozis ve enfarkt ile birlikte olabilir. Hastalarda ateş, karın ağrısı, şişlik, bulantı- kusma ve kanlı ishal görülebilir. Bazen transmural enfarktüs ile hemorajik ülserasyonlar ve nodüller görülebilir. Beyaz plaklar olabilir ve psödomembranöz kolit ile karışır. Ayrıca intestinal İKE ve peritonite ek olarak kandidayla ilişkili akalküloz kandida kolesistiti ve kandida miçetomalarından kaynaklanan biliyer obstrüksiyon görülebilmektedir.

2.6.7.3 Oküler Kandidiyazis ve Endoftalmit

Kohort çalışmalarında, göz muayenesi yapılan çocukların %3-%8'inde oklüler tutulum olduğu belirtilmiştir (98). *Candida* endoftalmiti travma ya da göz operasyonlarından sonra retina ve koroid pleksusta hematojen yayılımla karakterize bir kandidemi komplikasyonudur. *Candida* endoftalmiti, hastalarda invaziv kandidiyazisin başka organ tutulumu ile ya da olmadan görülebilir (77). Koryoretinit, beyaz koryoretinal lezyonlar ya da posterior fundus üzerinde "tüy yumağı" olarak kendini gösterir (98). Vitritis, enflamasyonun vitreus içine yayılmasıyla oluşur. Hipopiyon, sklerit, retina dekolmanı ve optik sinir tutulumu da görülebilir. En yaygın semptomları

uçuşan cisimler ve bulanık görmedir (99). Sistemik antifungal tedavi koryoretinal enfeksiyonlar için genellikle yeterlidir. Ancak, lens enfeksiyonları ve avasküler bir doku gelişimi varsa cerrahi endikasyonu olabilir.

2.6.7.4 Osteoartiküler Kandidiyazis

Candida türleri ile kemiğin enfekte olması hematogen yayılım, travma sonrası ekzojen inokülasyon, intra artiküler enjeksiyon, cerrahi sonrası veya enjeksiyon formunda ilaç kullanımı sonrası gelişebilen bir İKE çeşididir. Genellikle kandidemi sekeli olarak karşımıza çıkar. Kemik ya da eklem tutulumu fungemi sırasında ya da iyileşme sonrasında gelişebilir (100, 101). *Candida* osteomyeliti nadirdir. Risk faktörleri arasında SVK varlığı, kandidemi öyküsü, cerrahi girişim, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve immünosupresyon sayılabilir (101, 102). Çocuklarda yerleşim yerleri görülme sıklığına göre, femur ve humerus, kostalar, vertebradır. Sternum tutulumu çok daha nadirdir. Birden fazla kemik tutulumu yaygındır. *Candida* osteomyeliti yavaş seyirlidir, semptomlar birkaç hafta veya aylarca sürebilir. Şişlik ve hareketle artan ağrı major özelliğidir (bakteriyel osteoartiküler enfeksiyonlarda olduğu gibi) ancak şiddeti orta düzeydedir (103). Vertebra dışı osteomyelitin drene olma olasılığı daha yüksektir.

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve CRP sıklıkla artmış saptanır. Radyolojik bulgular bakteriyel ve fungal enfeksiyon açısından ayırt edici değildir. MRG, T1 ağırlıklı görüntülemelerde sinyal yoğunluğunun azalması ve T2 ağırlıklı görüntülemelerde artan sinyal yoğunluğu ile birlikte kemik yıkımını, yumuşak doku uzantısını ve apse oluşumunu gösterebilir. Laboratuvar testleri ve radyolojik bulguları nonspesifiktir, kesin etiyolojik tanısı sinovyal sıvı ya da kemik aspirasyon kültürü ile konulur. Sinovyal sıvı ya da aspirat kültüründe tek bir *Candida* kolonisi saptanması bile patolojik kabul edilir ve hasta antifungal ajanlarla tedavi edilmelidir (77)

Pediyatrik fungal artrit olgularının %85'i altı aylıktan küçük infantlarda görülür. Vakaların %11-%80'inde meydana gelen kemik tutulumu ile birlikte artrit, en sık sinovyal eklemlerden diz (%11) ve kalça (%5) eklemine enfekte ettiği ifade edilir (101, 102). Enfeksiyon genellikle

hematojen yayılımla olur, sinovya veya metafizyel damarlara yayılım septik artrit ve osteomyelitle sonuçlanır. Diğer fungal artritlerin aksine, *Candida* artritinde granülom oluşumu nadirdir (101).

2.6.7.5 Santral Sinir Sistemi (SSS) Kandidiyazisi/Menenjiti

Santral sinir sistemi ile *Candida* enfeksiyonu hematojen yayılımın sonucudur. Ve genellikle menenjitte seyreder. Daha az yaygın olarak beyin apsesi, ventrikülit, vaskülit ve subaraknoid boşlukta fungal kitle oluşabilir (104). Disseminasyon sırasında akut menenjitte neden olabilir. *Candida* menenjiti genel olarak nadir görülse de kandidemili yenidoğanlarda daha sık ortaya çıkar. Subakut başlangıçlıdır ve semptomları çok belirgin değildir, bu nedenle yalnızca klinik şüphe varlığında tanı insidansı yüksektir (93). Ciddi hastalık kardiyorespiratuvar instabilite ve multiorgan yetmezliği ile seyreder (105).

Klinik belirtiler akut bakteriyel menenjitte benzerdir; vücut sıcaklığında instabilite, irritabilite, beslenmede azalma veya kusma, solunum sıkıntısı ve yenidoğan döneminde daha sık olarak apne olabilir. Bazı vakalarda intrakranyal parankimal apseler görülebilir. Beynin veya omuriliğin herhangi bir kısmını tutabilir. Akut veya kronik menenjit, ventrikülit, makro veya mikroapseler şeklinde görülür. Bu klinik belirtiler meninks ya da parankim tutulumuna göre değişir. İnfantlarda dissemine enfeksiyonla birlikte görülmesi daha yaygındır. Bazı çalışmalarda santral sinir sistemi tutulumu olan kandidemili infantların oranı %10-%64 arasında değişkenlik gösterdiği rapor edilmiştir (105-107) Bir İKE vaka serisinde, pediatrik hastaların yalnızca %1'i ve yenidoğan bebeklerin %4'ünde beyin omurilik sıvısı (BOS) kültüründe *Candida* türleri saptanmıştır (23). Neonatal sistemik kandidiyazisi olan 106 tane hastanın dahil edildiği geniş bir vaka serisinde, 23 infantta (%22) *Candida* menenjiti saptandığı belirtilmiştir (105). Santral sinir sistemi cerrahisi sırasında, ventriküloperitoneal şant ve ventriküler drene bağlı veya doğrudan inokülasyon yoluyla tutulum da meydana gelebilir.

Yenidoğanlar, hematolojik malignitesi olanlar, hematopoetik transplant alıcıları ve nöroşirurji hastaları SSS hastalığı için artmış risk altındadır (108, 109). Klinik belirtiler, hasta popülasyonuna ve tutulum tipine bağlı

olarak değişir. Onkolojik maligniteli ya da transplantlı hastalarda nötropeniye sekonder derin immünsupresyon ve immun yanıtta bozukluk, *Candida*'ya bağlı menenjit ve beyin absesinde daha hafif semptomlara neden olabilir. bir çalışmada, baş ağrısı, papil dem, bulantı ve kusma sık görülmemiş ve yaklaşık üçte biri asemptomatik olup postmortem tanı almışlardır (108). Aynı çalışmada, hastaların en az yarısında, glukozun düşük olması, pleositozun olmaması ve az bir kısmında protein düzeylerinde hafif artış nedeniyle anlamlı BOS bulguları saptanmamıştır. BOS pleositozu olanlarda tipik olarak nötrofil hakimiyeti görülmekle birlikte ntropenik hastalarda ise mononükleer hücre hakimiyeti görülebilmektedir (110-112).

Beyin apselerinin saptanmasında MRG BT'den daha duyarlı olsa da mikroapselerin atlanma ihtimali oldukça fazladır. Otopsi serilerinde *Candida*'nın sıklıkla beyin parankiminde multipl lezyonlar oluşturduğu görülmüştür. Multiorgan tutulumu olan hastalarda *Candida*'nın SSS tutulumu olup olmadığı mutlaka değerlendirilmelidir. Santral sinir sistemi kandidiyazisinin mortalitesi %30 -%100 arası değişkendir ve oldukça kötü prognozladır (108). İnrakraniyal kateteri bulunanlarda, BOS'tan *Candida*'nın izolasyonu, kateter kolonizasyonu veya gerçek enfeksiyonu gösterebilir. İnrakraniyal kateteri olmasa bile kontamasyon olarak BOS'tan *Candida* izole edilebilir. BOS'tan *Candida* izole edilen 23 bebek ve çocuktan oluşan tek merkezli bir vaka serisinde, intrakraniyal kateter bulunmayan 6 hasta ve tekrarlayan örneklemelerle BOS kültürü negatif saptanan 5 hastada, *Candida*'nın kontaminasyon olarak ürediği dşnlmş ve antifungal tedavi verilmemiş, prognozlarının iyi olduğu saptanmıştır (112). Buna göre BOS'tan izole edilen *Candida*'nın yorumlanmasında altta yatan tıbbi durumların yanı sıra diğer klinik belirtilerin ve semptomların varlığının da önemini vurgulamaktadır.

2.6.7.4 Endovasküler ve Kardiyak Kandidiyazis

Sıklıkla enfektif endokardit görülür ancak septik tromboflebit ve mikotik anevrizmalar da olabilir (113, 114). *Candida*, ocuklarda sağlık bakımıyla ilişkili enfektif endokarditin en yaygın nedenidir. *Candida* endokarditi için risk faktörleri kalıcı santral venöz kateter, altta yatan konjenital kalp

hastalığı ve kardiyak cerrahi öyküsü olarak sıralanabilir(115-117). Bunun yanında prematürite, immünsupresyon, endovasküler protez varlığı geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve TPN de risk faktörleridir (118).

Candida endokarditindeki klinik seyir bakteriyel endokarditle benzerdir. Ateş, değişken ya da yeni oluşan kardiyak üfürüm ve kalp yetmezliği belirti ve bulguları görülür. Periferik embolizasyon bakteriyel endokardite göre daha sık görülür ve etkilenmiş hastalarda kandideminin diğer komplikasyonları görülebilir (endoftalmite sekonder görme kaybı gibi). Tanı kriterleri bakteriyel endokarditle benzerdir. Persistan kandidemide kültürler pozitif görülür ve ekokardiyografide genellikle geniş valvüler vejetasyonlar saptanır (77).

Bir çalışmada nozokomiyal enfektif endokarditli çocukların %27'sinde *Candida* spp. izolasyonu bildirilmiştir (119). *Candida* endokarditi ile ilgili bir derlemede de, sağ intrakardiyak yapıların tutulum sıklığı, sola göre üç kat fazla bulunmuştur (113). Bu bulgu, santral venöz kateterlerin endotelyal travma yaratarak *Candida*'ya giriş kapısı olarak katkıda bulunabileceğini ifade etmektedir.

Candida spp. perikardit ve miyokarditin nadir nedenidir. *Candida* perikarditi ve miyokarditi, yakın zamanda geçirilmiş kardiyak cerrahi sonrası, plevral, mediastinal ya da intrakardiyak enfeksiyonun komşuluk yoluyla yayılımı veya akut hematojen yayılım ile ortaya çıkabilir. *Candida* perikarditin klinik semptomları hafif bulgular ile seyredebilir ya da ateş, nefes darlığı ve göğüs ağrısı oluşabilir. Fizik muayenede perikardiyal frotman, göğüs radyografisinde kardiyotorasik indeks artışı ve elektrokardiyografide ST-T dalgası değişiklikleri beklenir. Ekokardiyografi bulguları perikardiyal efüzyona işaret eder. Miyokarditi düşündüren elektrokardiyografi değişiklikleri ve konjestif kalp yetmezliği bulguları görülebilir. Kan kültüründe üreme olmayabilir, bu nedenle erken tanı zorlaşır. Literatürdeki mortalite oranları çok yüksektir (120, 121).

2.6.7.5 Pulmoner Kandidiyazis

Pulmoner kandidiyazis primer *Candida* bronkopnömonisi ve dissemine kandidiyazise sekonder pulmoner hastalık olarak iki farklı şekilde görülebilir. Primer *Candida* bronkopnömonisi, daha çok infantlarda ve

immunsuprese çocuklarda görülür. *Candida*'nın üst solunum yolundan aspire edilmesiyle ile meydana geldiği düşünülmektedir. *Candida* türleri sıklıkla kritik hastalardan alınan solunum yolu örneklerinden izole edilse de bu durum enfeksiyondan daha çok kolonizasyonu gösterir (122). Solunum yolu örneklemelerinde *Candida* üremesi olan hastalarda *Candida* bronkopnömonisi oranı oldukça azdır (123). *Candida* bronkopnömonisinin kesin tanısı akciğer dokusunda *Candida*'nın invazyonunun histolojik olarak gösterilmesidir (124). Ancak kesin tanı koymak için akciğer biyopsisi her zaman mümkün olmadığından hangi hastaların antifungal tedavi alması gerektiğini belirlemek zordur. Altta yatan immun yetmezlik, solunum yetmezliği olan ve başka enfeksiyon etkeni kanıtı olmayan hastalar *Candida* bronkopnömonisine yönelik antifungal tedavi almalıdır.

Daha yaygın olarak, invaziv pulmoner kandidiyazis, kandidemili bir hastada hematojen yayılıma sekonder, septik tromboflebit veya *Candida* endokarditinden kopan bir trombüsün yayılımı ile ya da enfekte olmuş bir santral venöz kateterden kaynaklanır. Dissemine kandidiyazise sekonder pulmoner tutulum tipik olarak bilateraldir. Mikroskopik incelemede psödohifin pulmoner kılcal damarları, arterielleri ve küçük arterleri istila ettiği ve böylece akciğer parankimi içine girdiği görülmektedir. Mikroapseler, akciğerin yanı sıra disseminasyonun görüldüğü organlarda da bulunabilir. Akciğerler, endovasküler bir kaynaktan enfekte olmuş emboli ile tıkanır ve sonuçta akciğerlerin periferinde hemorajik enfarktlar, küçük ve orta ölçekli pulmoner arterlerde septik trombüsler oluşabilir (125). Sekonder pulmoner kandidiyaziste radyolojik görünüm tipik olarak akciğer parankimi boyunca dağılmış multipl 3-30 mm'lik nodüllerdir. Histolojide bu lezyonlar psödohif ve tomurcuklanan maya içeren santral nekroz alanları içerir. Kavitasyon görülmemesi tipiktir (114).

2.6.7.6 Hepatosplenik veya Kronik Dissemine Kandidiyazis

Hepatosplenik kandidiyazis [diğer adıyla kronik dissemine kandidiyazis (KDK)], neredeyse tamamen hematolojik maligniteli ve tedaviye bağlı nötropenisi olan hastalarda görülür (126). Bazı hastalarda kandidemi öyküsü vardır ancak bazı hastalarda nötropeni periyodunda ortaya çıkar. Çoğunlukla karaciğer ve dalakta ortaya çıkar. Temel nedenin

gastrointestinal sistemde *Candida* kolonizasyonunun nötropeni dönemlerinde portal yolla yayılımı olduğu düşünülmektedir. Kronik dissemine kandidiyazis için en belirgin risk faktörü uzamış nötropenidir. Klasik bulguları yüksek ve ani sivrilmeye gösteren persistan ateş ve sıklıkla sağ üst kadran ağrısı, kusma ve anoreksi sık görülen semptomlardır.

Laboratuvar testlerinde tipik olarak belirgin şekilde artmış ve kalıcı serum alkalin fosfataz düzeyi saptanır (77). Ayrıca, serum bilirubin ve transaminaz düzeyleri de kısa süreli bir artış sergileyebilir (126). Persistan mikroapseler karaciğer, dalak ve daha nadir olarak böbrekte ortaya çıkabilir (77).

Tanıda ultrason, BT ve MRG'de karaciğer ve dalakta karakteristik multipl parlak lezyonlar görülebilir. Hepatosplenik lezyonları saptamada BT, ultrasonografiden daha duyarlı olup MRG bu iki görüntüleme yöntemine göre daha üstündür. Kan kültürleri çoğu kez tanısal değildir ve hastaların çoğunda negatif saptanır. Biyopside multipl granülomlar, maya ve hiflerin görülmesi ile histopatolojik tanımlama veya kültürde üremenin gösterilmesi tanıyı doğrulamaya yardımcı olabilir. Ayrıca, invaziv işlem ihtiyacını ortadan kaldırmak için klinik, radyografi ve laboratuvar bulguları tedaviyi yönlendirebilir (127).

Kronik dissemine kandidiyazisin klinik semptomları, laboratuvar anormallikleri ve radyografik bulguları nötropeni sırasında ortaya çıkar ancak sıklıkla nötrofil sayısı düzeldikten sonra devam eder. Ateş ve radyografilerde lezyonların dirençli seyretmesi *Candida* türlerine karşı immun rekonstitüsyon sendromu olabileceğini düşündürmektedir (126).

2.7 TANI

Klinik şüphe durumunda *Candida* enfeksiyonunu saptayabilmek için pek çok test yapılabilir:

2.7.1 Laboratuvar Testleri

2.7.1.1 Kültür

Candida spp.'nin kan kültürlerinden veya diğer steril bölgelerden izole edilmesi, İKE tanısında altın standart olarak kabul edilir. Bir kan kültüründen *Candida* izole edildi ise asla kontaminasyon olarak değerlendirilmemelidir. *Candida* kan kültürü sisteminden genellikle bir bakteri ile birlikte izole edilir. Bununla birlikte, kan kültürlerinin duyarlılığı değişkendir ve İKE'nin klinik şekline göre değişir. Modern kültür teknikleriyle alınan örneklemelerde dahi yalnızca hastaların yüzde ellisinde pozitif bulunmuştur (128). Kan kültürlerinin duyarlılığı bazı çalışmalarda %60-%83 arasında bulunmuştur (128, 129). Pediatrik hastalarda kan kültürünün duyarlılığı, az miktarda kan alınmasıyla daha da azalır (yetişkin hastalarda > 10 mL, preterm bebeklerde > 0,5 mL alınmalıdır).

Kandidemi tanısının kan kültürü ile konulması günler almaktadır, bir ya da iki gün *Candida* nın üremesi için bir iki gün de türünün spesifikleşmesi için gereklidir (130). Kan kültürünün duyarlılığı düşüktür ancak spesifitesi %100'e yakındır. Kanda *Candida* saptanabilmesi için optimal kan volümünün ne kadar olduğu bilinmemektedir. Kan kültürü duyarlılığını değerlendiren çalışmalarda, kültür ortamına (aerobik, anaerobik, mikolojik), ekilen kan volümüne ve kan kültürü sistemi türüne göre duyarlılığın değiştiği gösterilmiştir. Bir çalışmada aerobik kan kültürü şişelerine 10^3 *Candida* maya hücresi ekildiğinde %90'ında maya ürediğini gösterilmiştir (131). Kullanılacak olan kültür şişelerine, lizis özelliği olan ajan (canlı fagosite edilmiş mantar hücrelerini serbest bırakmak için), besin (mantar üremesi için) ve antibiyotikler (koinfeksiyon durumunda rekabetçi bakteriyel büyüme inhibisyonu için) eklenerek *Candida*'nın üremesinde kısmi avantaj sağlanabilir (131).

Kan kültürünün pozitifleşme süresi, ekilen miktara ve *Candida* türüne bağlıdır. Mevcut otomatik kan kültürü sistemlerinde, *Candida* türlerinin çoğunun 1 koloni (CFU)/mL üreme olması için, yaklaşık 24-36 saat geçmesi yeterli iken gerekirken *C. glabrata*'nın daha geç pozitiflik gösterdiği bulunmuştur (132). Yeni bazı teknikler tiplendirme süresinin kısaltılmasına yardımcı olmaktadır. Peptid nükleik asit (PNA) floresan in situ hibridizasyon

(FISH) teknolojisi, pozitif bir kültürde mayanın *Candida albicans* ya da *Candida glabrata* olup olmadığını iki saat içinde ayırabilir (133). MALDI-TOF (Matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight) tiplendirme yöntemiyle, kan kültürlerinden *Candida* türleri hızla ve tekrarlayan dozlarda birçok alt tipi saptanabilir (134).

Candida spp. rutin koyun kanlı agarda çoğalabilmesine rağmen, sabouraud dekstroz agar veya kromojenik *Candida* agar gibi spesifik fungal kültür preparatlarının kullanılması ile dokulardan ve vücut sıvısı örneklerinden organizmaların üretimi arttırabilir. Kültür duyarlılığı İKE türüne bağlı olarak değişebilir. Örneğin, hepatosplenik kandidiyazisi olan hastalarda doku kültürlerinde üreme oranı daha düşüktür. Biyopsi yapılan hepatosplenik kandidiyazisli 45 onkolojik hastanın bir çalışmasında biyopsi kültürünün %56.5 oranında negatif olduğu bildirilmiştir (126). Örnekleme hatası, öncesinde antifungal kullanımı ve örnekte canlı olmayan organizmaların kültür sonuçlarının negatif çıkmasına neden olabilir.

2.7.1.2 Histoloji

Kültür ya da cilt veya başka dokulardan alınan histopatolojik biyopsi incelemesi *Candida* identifikasyonunda yardımcıdır. Ciltten ya da dokudan alınan punch biyopsi örnekleri mikroapseleri ve mantarlara spesifik boyalarla (Gomori metenamin gümüş boya, periyodik asit-Schiff (PAS) boyaları) boyandığında mayaları ve bazen *Candida* spesifik psödohip ve hifleri gösterebilir.

Histopatolojik inceleme, kültür sonuçları negatif olduğunda ve şüpheli olgularda İKE tanısı için önemli bir alternatiftir. Yüzeysel kolonizasyondan doku invazyonunu ayırt etmede önemlidir. *Candida*'nın ciltten ya da parankimal biyopsiden izolasyonu kandidiyazis için referans kabul edilir. Ancak doku biyopsisi de kan kültürü gibi duyarlılığı düşük bir tetkiktir, çünkü örnekleme için en uygun yeri seçebilmek zordur ve organizmanın doku içindeki dağılımı değişkendir (128).

2.7.2 Kültür Dışı Yöntemler

2.7.2.1 Antijen

Kan kültürlerinin duyarlılığının zayıf olması nedeniyle fungal biyobelirteçlerin kullanımı gündeme gelmiştir. Kültür dışı yöntemler tek başına ya da kan külteri ile beraber kullanılabilir. Kan kültürleri ile beraber kullanıldıklarında invaziv kandidiyazis için identifikasyon başarıları artar (128). Kültür dışı yöntemler β -D glukan (BDG; birçok mantarın hücre duvarında bulunan bir bileşen) ve diğer antijen belirteç ve polimeraz zincir reaksiyonları (PCR) olarak gruplanabilir. Ancak, bu metotlar için çocuklarda yeterli çalışma yoktur ve genellikle kullanılmaz.

2.7.2.1.1 *Candida* Spesifik Testler

Ticari PCR belirteçleri : T2*Candida* testi, FDA onaylı ve manyetik rezonans temelli bir sistemdir. Bu sistemde *Candida* kolonileri kan kültürlerinden direk olarak ve üç ile beş saat içerisinde identifiye edilebilir(135, 136). Ancak çocuklarda veriler sınırlıdır (137) ve pediatrik hastalar için daha çok çalışmaya gereksinim vardır.

Septifast belirteç testi de bir başka ticari PCR testidir ve öncesinde kültür almaya gerek duymadan altı saat içerisinde *Candida* türlerini identifiye edebilir (138). Ancak bu testin ulaşılabilirliği zordur ve pediatrik yaş grubu için yeterli çalışma yoktur.

Ticari olmayan PCR belirteçleri: Çocuklarda PCR belirteçleri ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. PCR testleri ayrı ayrı *Candida* türlerini identifiye edebilir. Ancak standart PCR testleri ile ilgili multimerkezli çalışmalar sınırlıdır. Ticari olmayan PCR yöntemlerinin kandidemi saptama duyarlılığı kan kültürüyle benzerdir ancak nadir olgularda kültür negatif saptandığında PCR invaziv fungal enfeksiyonun saptanmasında yardımcı olabilir (139-142). Hiçbir gerçek zamanlı PCR (RT-PCR) testleri kan kültürlerinden daha duyarlı değildir ve β -D glukan tekniği yetişkin hastalarda PCR ve kan kültürleriyle birlikte kullanıldıklarında duyarlılığı artar (139).

2. Antijen ve antikor testleri : Mannan gibi birçok *Candida* hücre duvarı komponentleri, sitoplazmik antijen ve arabinitol metabolitleri tetkik edilebilir ancak invaziv kandidiyazis tanısı için duyarlılığı düşüktür (143-146)

2.7.2.1.2 *Candida* Spesifik Olmayan Testler

β -D Glukan(BDG) : β -D glukan ile kandidemi tanısı için pediatrik çalışmalar sınırlıdır.

BDG *Candida* dahil birçok mantarın hücre duvarında bulunur. BDG için ticari formlar ulaşılabilmektedir ve fungal enfeksiyon tanısında kullanımı giderek artmaktadır (147-150). BDG, invaziv fungal enfeksiyon sırasında kan ve dokulara salındığında İKE'nin indirekt olarak tanısını koymada yardımcıdır. BDG tekniğinin invaziv fungal enfeksiyon enfeksiyonlardaki duyarlılığı %75-80 aralığındadır (151). Ancak *Candida* için spesifik değildir; pozitif test sonucu yalnızca organizma ile enfekte olduğunu gösterir (88). Ayrıca çok sayıda yetişkin meta analizinde BDG testinin duyarlılığı %49-%76.8 gibi düşük oranlarda olmuştur (152-154). Rapor edilen duyarlılıklar, kan kültüründen üstün olmadığını göstermektedir. Ayrıca çocuklarda yeterli düzeyde çalışma yoktur ve genellikle kullanılmaz.

Hastanede yatan 73 erişkinde İKE tanısında *Candida* RT-PCR, BDG tekniği ve kan kültürlerini karşılaştıran prospektif bir çalışmada, RT-PCR'nin İKE saptanması açısından daha iyi sonuç verdiği gösterilmiştir (139). RT-PCR, geleneksel PCR tekniklerine göre amplifikasyonu daha hızlı tespit etme ve reaksiyon şişelerinin açılmasına gerek olmadığı için daha az kontaminasyon riski gibi çeşitli avantajlar sunmaktadır. Ek olarak, RT-PCR, anti fungal tedaviye yanıtın değerlendirilmesine yardımcı olabilecek bir özellik olan başlangıç DNA miktarının belirlenmesine izin verir.

Candida'nın saptanması için PCR bazlı deneyler umut verici test modaliteleridir, ancak bu teknikler klinik uygulamaya dahil edilmeden önce daha büyük pediatrik prospektif çalışmalara ve PCR tekniklerinin standardizasyonuna ihtiyaç vardır.

2.7.3 Yeni Tanı Yaklaşımları

Candida'nın türünün daha hızlı ve doğru bir şekilde tanımlanabilmesi için yeni teknikler geliştirilmiştir. MALDI-TOF (Matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight) kütle spektrometresi, bir örneği ışınlamak için lazer kullanır. Bu da değişen büyüklükteki yüklü iyonlara yol açar. Parçacıklar, kitlesel yük oranlarına bağlı olarak uçuş sürelerine göre belirlenir. T2-*Candida* testi, kandida türlerinin manyetik nanopartiküller ile kümelenmesini sağlayarak daha sonra T2 ağırlıklı MRG ile ölçülebilme esasına dayanmaktadır. Hem MALDI-TOF hem de T2-*Candida* teknolojileri, konvansiyonel kan kültürü ve sonraki biyokimyasal testler ile karşılaştırıldığında belirgin bir fayda sunar, çünkü organizmanın tanımlanması için gerekli zamanı önemli ölçüde azaltabilirler (137). Ancak bu yeni tanı araçlarının kan kültürüne üstünlükleri olup olmadığının araştırılması için daha çok çalışmaya gereksinim vardır.

2.7.4 Fungal Metabolitler

Bir şeker alkolü olan d-Arabinitol, *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* tarafından üretilir. D ve L-arabinitol normal insan idrarında ve serumda bulunur (155). Bir çalışmada serum D-arabinitol'ün kreatinine oranının, kanser olan 10 yetişkinin 10'unda antifungal tedavi yanıtı ile korele olduğu gösterilmiştir (156). Bir çalışmada, *C. albicans* ile enfekte altı bebekte, idrar DA/LA oranı, 40 sağlıklı kontrol bebeği ile karşılaştırıldığında artmıştır (155). İnvaziv kandidiyazi olan çocuklarda idrar D-arabinitolün L-arabinitole (DA/LA oranı) oranı yükseldiği görülmüştür (157). Ancak *Candida* spp. kolonize hastalarda D-arabinitol ve kreatinin düzeyleri yüksektir, bu nedenle spesifitesi düşüktür. Bu durum D- arabinitol'u tanısal olarak kısıtlı kılar.

2.7.5 Antifungal İlaçlar

Antifungal ilaç seçiminde birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır: hastalık durumu, neden olan organizma, antifungal direnç paternleri ve eş zamanlı kullanılan ilaçlar, daha önce antifungal tedavi kullanıp kullanmadığı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları gibi faktörler önemlidir.

Kullanımda olan antifungal ajanlar, polienler, azoller, ekinokandinler ve pirimidinlerdir.

2.7.5.1 Polienler

2.7.5.1.1 Amfoterisin B

Birçok mantar enfeksiyonunun tedavisinde altın standart olarak kullanılmaktadır. En eski antifungal ajandır, 1958'ten beri kullanılmaktadır. Fungal hücre duvarında bulunan ergosterole bağlanarak por oluşumunu sağlar. Por oluşumu ile hücre duvarının bütünlüğü bozulur ve temel besin maddelerinin sızmasına bağlı olarak fungal hücrenin ölümü gerçekleşir.

Amfoterisin B'nin yarı ömrü uzundur; bu nedenle günde tek doz intravenöz (IV) olarak verilir. Beyin omurilik sıvısı ve göz içi konsantrasyonları serum konsantrasyonlarının < %5'i kadardır. Amfoterisin B ve türevleri, ikinci ajan ile birlikte, SSS'nin fungal enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılmaktadır. Ana eliminasyon yolu bilinmemektedir. Eliminasyonun küçük bir kısmı böbreklerden ve safra yollarından olur, böbrek veya karaciğer yetmezliğinde serum seviyeleri etkilenmez. Amfoterisin B'nin fungisidal aktivitesi serum konsantrasyona bağlıdır (158). Amfoterisin B deoksikolat (AmB-d) geleneksel Amfoterisin B olarak bilinir. Geleneksel amfoterisin B distal renal tübüllerin hücre zarlarında bulunan kolesterole bağlanarak nefrotoksisite oluşturmaktadır. Ayrıca pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını uyararak ateş, titreme ve baş ağrısı da dahil olmak üzere infüzyonla ilişkili reaksiyonların oluşmasına neden olur. Bu reaksiyonları azaltmak için amfoterisin B'nin birkaç lipid formülasyonu geliştirilmiştir.

FDA, 1995 yılında amfoterisin B lipid kompleksi (ABLK), 1996 yılında amfoterisin B kolesteril sülfat kompleksi (amfoterisin B kolloidal dispersiyonu, ABCD) ve 1997 yılında lipozomal amfoterisin B'yi (L-AmB) onaylamıştır. Lipid amfoterisin B formunun toksisiteyi hangi mekanizma ile azalttığı kesin olarak bilinmemekle birlikte çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bu mekanizmalar arasında, lipozomal formların insan hücresel zarlarının kolesterolüyle etkileşmemesi ve yüksek yoğunluklu

lipoproteinlere yüksek oranda bağlanarak böbrekte daha yavaş salınması sayılabilir (159) Ayrıca, lipid amfoterisin B formları AmB-d ile karşılaştırıldığında, retiküloendotelial sisteme daha fazla dağılım ve böbreğe daha düşük dağılım özelliğindedir (160). Klinik çalışmalar, hem yetişkinlerde hem de çocuklarda lipid amfoterisin B formülasyonlarının iyi tolere edildiğini göstermektedir. 3 - 5 mg/kg/gün L-AmB standart doz olarak önerilir.

Bebeklerde ve çocuklarda yetişkinlere göre amfoterisin B'ye bağlı nefrotoksisitenin şiddeti daha azdır ve muhtemelen ilacın klirensinin daha hızlı olmasına bağlıdır. Lipid formu alan çocuk ve yenidoğanlarda nefrotoksisite oranları daha düşük gözlenmiştir (161, 162).

Amfoterisin B'nin intratekal, intraplevral veya intraartiküler veya mesane irritasyonu ile kullanıldığına dair raporlar olmasına rağmen, bu kullanımları desteklemek için kontrollü bir veri yoktur. Çoğunlukla çevreleyen dokuda tahriş, potansiyel olarak klinik yarardan daha fazla yan etki yaratır. İn hale amfoterisin B, akciğer transplant alıcılarında antifungal profilaksi olarak başarılı bir şekilde kullanılmıştır, ancak daha geniş hasta popülasyonunda adjuvan tedavi olarak etkili olmadığı gösterilmiştir. Fungal endoftalmi tedavisinde intravitreal enjeksiyon olarak kullanılmaktadır(163).

2.7.5.2 Azoller

Azoller ergosterol biyosentezinin son basamağını katalize eden fungal sitokrom P45014DM'yi (lanosterol 14 α -demetilaz) inhibe eden heterosiklik sentetik bileşiklerdir. Fungal membran geçirgenliğinde, membrana bağlı enzim aktivitesinde ve kitin sentezinde bozukluğa neden olurlar (164). İmidazoller (ketakonazol, mikonazol) ve triazoller (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) olarak iki grupta incelenir. İmidazollerin kullanımı yüzeysel mantar enfeksiyonları ile sınırlı iken, triazoller hem yüzeysel hem de sistemik mantar enfeksiyonlarında kullanılırlar. Azollerin fungisidal aktivitesi organizmaya bağımlıdır, çoğu ajan *Candida spp.*'ye karşı fungistatik aktivite gösterir.

Flukonazol, 1990'da FDA tarafından kriptokok ve *Candida* enfeksiyonlarının tedavisi için onaylanmış bir triazoldür. Oral ve intravenöz formları mevcut olup oral biyoyararlanımı %90'dan fazladır. Esas olarak

renal yol ile atılır ve renal yetmezlikte doz ayarlanması gerektirir (165). BOS ve Vitröz sıvıdaki ilaç konsantrasyonları kana oranla yaklaşık %80'i kadardır (166). İdrar flukonazol konsantrasyonları kandan 10-20 kat daha fazladır ve flukonazol özellikle fungal idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi için çok uygundur. Flukonazolün yan etkileri nadir olup gastrointestinal semptomlar ve döküntü görülebilir (167). CYP enzim sistemi ile etkileşim yoluyla siklosporin ve takrolimus gibi çeşitli ilaçların kan seviyelerini artırabilir. Çocuk için önerilen doz 12 mg/kg/gün'dür (168). Flukonazol *C. krusei* enfeksiyonlarında kullanılmamalıdır çünkü *Candida krusei* flukonazola doğal dirençlidir (169).

İtrakonazol, flukonazole göre daha geniş spektrumludur. ABD'de itrakonazolün yalnızca oral formu (kapsül ve süspansiyon) mevcuttur. Oral biyoyarlanımı değişkendir, kapsülün biyoyarlanımı süspansiyon forma göre daha yüksektir. İtrakonazol esas olarak karaciğerde metabolize olur bu nedenle renal yetmezlikte doz ayarlanmasına gerek yoktur (170). Bulantı, kusma, transaminaz yüksekliği gibi yan etkileri vardır. İtrakonazol, CYP3A4 enziminin güçlü bir inhibitörüdür ve bu nedenle önemli ilaç etkileşimlerine neden olabilir.

Vorikonazol, sentetik bir flukonazol türevidir. Aspergillus'a karşı fungisidal ve *Candida spp.*'ye karşı fungistatiktir (171). Vorikonazolün hem oral hem de parenteral formu bulunmaktadır. Çocuklarda oral biyoyarlanım yetişkinlere göre daha azdır (172, 173). Vorikonazol, SSS dahil olmak üzere dokulara yoğun olarak dağılır ve SSS fungal enfeksiyonlarının tedavisinde başarıyla kullanılır (158). Vorikonazol üriner kandidiyazisli hastalarda kullanılmamalıdır çünkü idrarla atılımı çok sınırlıdır. Yaşa göre doz ayarlanması yapılmaktadır. <12 yaş çocuklarda yükleme dozu ilk gün 9 mg/kg iki doz şeklinde ve devamında 8 mg/kg 12 saatte 1 olarak, ≥ 12 yaş çocuklarda yükleme dozu ilk gün 6 mg/kg iki doz şeklinde ve devamında 4 mg/kg 12 saatte 1 verilmesi önerilir (172, 174). Sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize olduğu için karaciğer yetmezliği olanlarda doz ayarlanması önerilir. Vorikonazolün yan etkileri, hastaların yaklaşık üçte birinde doz ilişkili geçici görme bozuklukları (artmış parlaklık, bulanık görme), yüksek dozlarda transaminazlarda artış ve ışığa duyarlılık nedeni ile cilt reaksiyonları görülebilir.

Posakonazol, geniş etki spektrumuna sahip ikinci kuşak triazol grubundandır. Posakonazolün oral ve intravenöz formu mevcuttur. Oral formları 13 yaş ve üstü çocuklarda kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmıştır; IV formu ise 18 yaş ve üstü kişiler için onaylıdır. Farmakokinetik ve uygun doz her bir form için farklıdır. Yağlı yemeklerle veya çok bölünmüş dozlarla verildiğinde biyoyararlanım büyük ölçüde artar (175). Genellikle gastrointestinal yan etkiler oluşturur, nadiren hepatotoksisite ve QT uzaması yaptığı bildirilmiştir (176).

İsavukonazol, Oral ve IV formu mevcuttur. Yetişkinlerde aspergilloz ve mukormikoz tedavisi için kullanılır. *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* ve *Mucorales* dahil olmak üzere, geniş bir etki spektrumuna sahiptir (177). En sık bildirilen yan etkiler gastrointestinal semptomlar, baş ağrısı, serum transaminazlarında artış, hipokalemi, dispne, öksürük, periferik ödem ve sırt ağrısıdır (178). İsavukonazolün rapor edilmiş pediatrik klinik çalışmaları bulunmamaktadır.

2.7.5.3 Ekinokandinler

Ekinokandinler grubuna kaspofungin, anidulafungin ve mikafungin dahildir. Ekinokandinler invaziv kandidiyazisin erişkindeki birinci basamak tedavisidir, bu grupta ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmalar amfoterisin-B ve flukonazol kadar etkin ve güvenli olduğunu göstermiştir (179-181). Yetişkinlerde yapılmış daha fazla çalışma olmasına rağmen ekinokandinler invaziv kandidemide çocuklarda da kullanılabilir (182-186), mantar hücre duvarının esas bileşeni olan 1,3- β -D-glukan sentezini inhibe ederek mantar hücre duvarı oluşumunu engellerler. İnsan hücrelerine toksik değildirler. Azol dirençli olanlar da dahil *Candida* türlerinin çoğuna fungisidal etki gösterirler. Sitokrom enzim sistemi ile metabolize edilmez. Büyük molekül ağırlığı nedeniyle, oral biyoyararlanımı düşüktür, yalnızca parenteral yolla kullanılabilirler. Proteinlere yüksek oranda bağlanması nedeniyle göz, santral sinir sistemi ve üriner sisteme penetrasyonları düşüktür, bu bölge enfeksiyonlarında tercih edilmez.

Kaspofungin, doğal ürün pnömokandinin yarı sentetik bir türevidir. Trifazik farmakokinetik özelliklere sahiptir. Doku dağılımı, plazma seviyelerinde hızlı bir düşüşe neden olur ve daha sonra ilaç hidroliz ve N-asetilasyon yoluyla

yavaş hepatik metabolizmaya uğrar (187). İlacın bu aşamalara bağlı olarak 24- 50 saatlik yarı ömrü vardır. İnaktif metabolitleri idrar ve dışkı ile atılır. Toksikite açısından tanımlanmış maksimum dozu ve tedavi süresi yoktur. Kararlı durum konsantrasyonuna ulaşmak için yükleme dozu gereklidir. Fungal enfeksiyon şüphesi, kandidemi ve invaziv kandidiyazis, ≥ 3 aylık ateşli ve nötropenik çocukların tedavisi için kullanılabilir (138).

Kasporfungin kiloya değil vücut yüzey alanine göre dozlandırılır (182-185): Tavsiye edilen tedavi rejimi 70 mg/m² günde tek doz yükleme dozu (maksimum doz 70 mg), takibinde idame tedavisi 50 mg/m² günde tek doz (maksimum doz 70 mg) şeklinde devam edilmesidir. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve hipokalemi bildirilmiş yan etkilerindedir (188).

Mikafungin, kandidemi, invaziv kandidiyazis, *Candida* peritonitis ve apsesi, özofageal kandidiyazis tedavisi ve altta yatan hematopoietik kök hücre transplantasyonu olan ≥ 4 ay çocuklarda profilaksi amacıyla kullanılabilir (189). Yaklaşık 12 saatlik bir yarı ömre sahip bir ekinokandin lipopeptid bileşimidir (190). Sınırlı hepatik metabolizmaya uğrar. Ağırlıklı olarak safra yolu ile atılır. İlaç etkileşimleri nadirdir. Önerilen doz endikasyon ve klinik yanıt ve klirens farklılıkları nedeni ile yaşa göre değişir. Bir çalışmada kandidemi ve invaziv kandidiyaziste idame dozunun 2-3 mg/kg/gün (maksimum günlük doz 150 mg) olduğu, yeterli klinik yanıt olmayan 40 kg altı çocuklarda günlük doz 4 mg/kg/gün'e çıkarılabileceği belirtilmiştir (191). Başka bir çalışmada da *Candida* enfeksiyonundan şüphelenilen bebeklerde 7-10 mg/kg/gün dozlarının, çocuk ve adölesanlarda ise 4.5 mg/kg/gün dozlarının iyi tolere edildiği gösterilmiştir (192). Kandidiyazis tedavisinde mikafungin ve L-AmB'yi karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma, her grup için %89 başarı oranıyla, mikafunginin L-AmB kadar etkili olduğunu göstermiştir (181).

Anidulafungin, ekinokandin ailesinin en yeni üyesidir. Pediatrik kullanım için FDA onayı henüz yoktur. İn vitro aktivitesi diğer ekinokandinlerle benzerdir. Son dönem böbrek yetmezliği ve diyaliz anidulafunginin farmakokinetiğini önemli ölçüde değiştirmez (193). Karaciğer yetmezliği için doz ayarlaması gerekli değildir. İnvaziv kandidiyazisli hastalarda flukonazol ile karşılaştırmalı bir çalışma yapılmış ve başarı oranı daha yüksek

bulunmuştur (180). Özofageal kandidiyaziste başarı oranı %95'ten yüksek bulunmuştur (194). İnvaziv kandidemisi olan nötropenik çocuklarda yapılmış bir güvenilirlik çalışmasında, anidulafungini 0.75-1.5 mg/kg/gün doz aralığında kullandıklarında, hastaların ilaca toleranslarının iyi olduğu belirtilmiştir (184). Flushing, ürtiker ve hipotansiyon gibi infüzyonla ilişkili yan etkiler gözlemlenmiştir. Herhangi başka bir alternatifin bulunmadığı olgularda, günde 1.5 mg/kg/gün olarak kullanılabilir (184).

2.7.5.4 Pirimidin Analogları

5-Florositozin (5-FC) sitozin analogu olup, fungal hücre içinde 5-florourasil'e dönüştürülür. 5-florourasil RNA sentezinde bazı temel proteinlerin oluşmasını engelleyerek sonuç olarak fungal DNA sentezi inhibisyonu oluşturur (195). Küflere karşı zayıf etkilidir, maya enfeksiyonlarına karşı monoterapi direnç nedeniyle yetersizdir. Amfoterisin B ile sinerjistik etki gösterdiği, bunu da 5-FC'nin doku permeabilitesini artırarak yaptığı düşünülmektedir. Küçük, hidrofilik ve kanda proteine bağlanmayan bir molekül olması nedeniyle biyoyararlanımı yüksektir. Santral sinir sistemi, göz içi ve peritonal sıvılar dahil olmak üzere birçok vücut bölgesine dağılımı oldukça iyidir. Nötropenik hasta grubunda miyelosupresyonu alevlendirebilir hatta kemik iliği aplazisine neden olabilir. Pediyatrik yaş grubundaki çalışmalar yetersizdir.

2.7.6 Antifungal Duyarlılık Testleri

İnvaziv fungal enfeksiyonlarında artış, antifungal ajanların artmış kullanımı ve antifungal direnç artışı önemli bir klinik problem haline gelmiştir. Bu nedenle, antifungal duyarlılık testlerine gereksinim ortaya çıkmıştır. Antifungal duyarlılık testlerinin yapılma amaçları: 1. İki veya daha fazla antifungal ajanın ilgili ve benzer patojenlere karşı in vitro aktivitelerini güvenilir şekilde belirlemek, 2. İn vivo aktivite ile korelasyon sağlayıp tedavi başarısını öngörebilmek, 3. Duyarlı popülasyonda gelişebilecek direnç gelişimini izlemek, 4. Yeni geliştirilmiş antifungal ajanların etki spektrumları ile tedavi potansiyellerini belirlemektir.

Minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri, antimikrobiyal ajanın mikroorganizma büyümesinin inhibisyonu için gerekli minimum

konsantrasyon değeridir. MİK₅₀, inhibe edilmiş organizma sayısının %50 olduğu andaki değer, MİK₉₀ ise, inhibe edilmiş mikroorganizma sayısının %90 olduğu değerdir. Klinik breakpoint değeri, bir mikroorganizmanın, seçilmiş ve onaylanmış dozaj aralığındaki antimikrobiyal dozuna karşı duyarlı mı dirençli mi olduğunu belirtmek için kullanılan değerdir. Eğer MİK değeri breakpoint değerine eşit ya da daha düşükse, o zaman mikroorganizmanın seçilmiş antimikrobiyale duyarlı olduğu söylenebilir.

Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi (EUCAST) ve Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) M27-A3, mayaların duyarlılık testi için standardize ve tekrarlanabilir teknikler geliştirmişlerdir. Antifungal duyarlılık her tür için ayrı ayrı rapor edilmiştir ve en sık görülen beş kandida türü için breakpoint değerler saptanmıştır (196-198) (Tablo 1). Klinik breakpoint değerler daha önce kullanılan değerlere göre azalmıştır. Örneğin, *C. albicans* için MİK değeri ≤ 8 mg/L iken, yeni yorumlama ile ≤ 2 mg/L 'ye düşürülmüştür. *C. glabrata* için, flukonazol, itrakonazol, posakonazol veya vorikonazol MİK değeri oluşturulmamıştır. (196-199)

Herhangi bir klinik breakpoint bulunmadığında, bir türdeki MİK'lerin dağılımının incelenmesine dayanan epidemiyolojik cut-off değeri kullanılabilir. Epidemiyolojik cut-off değeri, antifungal ajanlara maruz kalmamış ve direnç mutasyonları kazanmamış olan vahşi tip suşlarda beklenen MİK değeri olarak tanımlanır (197, 199).

Antifungal ajanlara olan duyarlılık, *Candida* türünün bilinmesi durumunda tahmin edilebilir. *C. albicans*'ta antifungal direnç nadirdir (200). Buna karşın, yapılan bazı çalışmalar, triazole dirençli *C. glabrata* izolatlarının arttığını, duyarlılık testi yapılmadan triazol tedavisi verilmesinin güvenilir olmadığını göstermektedir (201-203). Benzer şekilde, *C. glabrata* izolatları ile ekinokandinler için de direnç artışı olduğu bildirilmektedir (203-205). Diğer *Candida* türleri için duyarlılık testinin değeri netlik kazanmamış olmakla beraber antifungal ajanların yaygın kullanıldığı üçüncü basamak sağlık kurumlarından *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* için direnç bildirilmektedir (206, 207). Tüm bu nedenlerden ötürü, duyarlılık testleri, kandidemi ve invaziv kandidiyazisin yönetimine rehberlik etmesi açısından daha fazla kullanılmaktadır.

Tablo 2.1: Antifungal ajanların *Candida* türlerine karşı klinik sınır değerleri (196-198)

Klinik sınır değer, µg/ml					
<i>Candida</i> türü	Antifungal ajan	Duyarlı	Doza bağlı duyarlı	Orta	Dirençli
<i>C. albicans</i>	Flukonazol	≤2	4		≥8
	İtrakonazol	≤0,12	0,25-0,5		≥1
	Vorikonazol	≤0,12		0,25-0,5	≥1
	Posakonazol				
	Anidulafungin	≤0,25		0,5	≥1
	Kaspofungin	≤0,25		0,5	≥1
	Mikafungin	≤0,25		0,5	≥1
<i>C. glabrata</i>	Flukonazol		32		≥64
	İtrakonazol				
	Vorikonazol				
	Posakonazol				
	Anidulafungin	≤0,12		0,25	≥0,5
	Kaspofungin	≤0,12		0,25	≥0,5
	Mikafungin	≤0,06		0,12	≥0,25
<i>C. parapsilosis</i>	Flukonazol	≤2	4		≥8
	İtrakonazol				
	Vorikonazol	≤0,12		0,25-0,5	≥1
	Posakonazol				
	Anidulafungin	≤2		4	≥8
	Kaspofungin	≤2		4	≥8
	Mikafungin	≤2		4	≥8
<i>C. tropicalis</i>	Flukonazol	≤2	4		≥8
	İtrakonazol				
	Vorikonazol	≤0,12		0,25-0,5	≥1
	Posakonazol				
	Anidulafungin	≤0,25		0,5	≥1
	Kaspofungin	≤0,25		0,5	≥1
	Mikafungin	≤0,25		0,5	≥1
<i>C. krusei</i>	Flukonazol				
	İtrakonazol				
	Vorikonazol	≤0,5		1	≥2
	Posakonazol				
	Anidulafungin	≤0,25		0,5	≥1
	Kaspofungin	≤0,25		0,5	≥1
	Mikafungin	≤0,25		0,5	≥1

2.8 TEDAVİ

Kandidemi, kandan *Candida* türlerinin izole edilmesi olarak tanımlanır. Eğer kandan *Candida* izole edildi ise asla kontaminasyon olarak değerlendirilmemelidir. İnvaziv kandidiyazis ise, hem kandidemi hem de derin yerleşimli (visseral doku gibi) *Candida* enfeksiyonlarını kapsamaktadır (kandidemi ile birlikte ya da tek başına olabilir) (189).

Antifungal tedavi, *Candida* kan veya diğer laboratuvar örneklerinden (idrar ya da doku biyopsisi kültürü gibi) tespit edildikten sonra, mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. Erken başlatılan antifungal tedavi (kan kültüründen izole edilmesinin ilk 24 saati içinde), yetişkinlerde invaziv kandidiyaziste artmış sağkalımla ilişkili bulunmuştur (208-210). Pediatrik yaş grubunda antifungal tedaviye başlama kararı, invaziv kandidiyazis için risk faktörü varlığı (ör. immünsuprese hastada kullanılan geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen devam eden ateş), karakteristik fizik muayene bulguları ya da cilt lezyonları varlığı gibi durumlara göre belirlenir.

Antifungal ajan seçiminde klinik özellikler (yaş, hemodinamik stabilite veya hastalığın ciddiyeti, enfeksiyon bölgesi, bazal renal fonksiyonlar, nötropeni) ve enfekte eden *Candida* türü (antifungal duyarlılık paterni) rehber olarak alınır (211, 212).

Antifungal duyarlılık testleri sırasında *Candida* için tedavi seçimi, dirençli suşlarla gelişmiş kandidemi oranı belirli olan sağlık merkezlerinde, hastalarda antifungal profilaksiye rağmen kandidemi gelimesinden ve dirençli *Candida* kolonizasyonu varlığından etkilenir (189). *Candida* enfeksiyonlarında antifungal tedavi seçimi, büyük ölçüde türlerden etkilenir. Çünkü *Candida* türleri karakteristik antifungal duyarlılık profilleri sergiler. Genel olarak, *C. glabrata* enfeksiyonlarında ekinokandinler tercih edilir, ancak izolatın duyarlılığı doğrulanırsa flukonazole veya vorikonazole geçiş mümkün olur. *C. parapsilosis*'in bazı izolatlarında ekinokandin MİK değerleri daha yüksek bulunmuşsa da, klinik veri sınırlıdır (189). Yine de bu patojene karşı ilk basamak tedavide ekinokandinler tercih edilmemelidir (191).

Klinik olarak stabil, flukonazol duyarlı tür saptanan ve tekrarlayan kan kültürlerinde üreme olmayan hastalarda, *C. albicans*, *C. parapsilosis* ya da *C. tropicalis* varlığında başlangıç tedavisi olarak flukonazol önerilebilir (189).

Klinik olarak önemli olan *Candida* türlerinin çoğu, *C. lusitaniae* ve bazen *C. glabrata* ve *C. krusei* hariç olmak üzere, klasik amfoterisin B formu olan amfoterisin B deoksikolat (AmB-d)'a karşı duyarlıdır. AmB-d genellikle bebeklerde daha büyük çocuklara ve yetişkinlere göre daha iyi tolere edilir (213). Ani hipersensitivite reaksiyonları bebeklerde daha az görüldüğünden, bu yaş popülasyonunda ilacın test dozları belirtilmemiştir (214). Amfoterisin B'nin lipid preparatları sıklıkla renal yetmezlik durumunda veya AmB-d'yi tolere edemeyen hastalarda kullanılır.

Steril bölge kültürlerinden izole edilen *Candida* türleri için duyarlılık testinin rutin olarak yapılması, kesin terapötik seçeneklere rehberlik etmek açısından standart uygulama olarak düşünülmelidir.

2.8.1 Ampirik ve Önleyici Antifungal Tedavi

Hematoloji ve onkoloji hastalarında uzamış nütropeni varlığında (10 günden uzun süren Absolute Nötrofil Sayısı $< 500/\text{mm}^3$) ve yeni gelişen veya geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına karşın devam ateş yüksekliği durumunda ampirik antifungal tedavi düşünülmelidir. Pediatrik hastalarda tüm yaş gruplarında önerilen seçenekler arasında lipozomal amfoterisin B (1-3 mg/kg/gün) ve kaspofungin ($70 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ yükleme, ardından $50 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{gün}$, maksimum doz $70 \text{ mg}/\text{gün}$) bulunmaktadır. Klinik endikasyon durumunda $70 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ 'e çıkılabilir (maksimum doz $70 \text{ mg}/\text{gün}$). Ekinokandinler göz santral sinir sistemi ya da üriner sistem kandidiazisinde tercih edilmemelidir çünkü bu bölgelerde penetrasyonları düşüktür. Flukonazol kritik hastalığı olmayan hastalar için iyi bir alternatif olabilir. İnvaziv aspergillozis insidansı düşükse ve azol direnci yoksa kullanılabilir (215).

Amerikan Enfeksiyon Hastalıklar Derneği'ne göre İKE'den şüphelenilen hastalarda iki hafta boyunca tedavi verilmelidir. Ampirik antifungal tedaviye 4-5 gün içerisinde yanıt gelişmedi ise, bu süre içerisinde İKE bulgusu

saptanmadıysa ve kültür dışında yapılan tanısal çalışmalarda İKE kanıtı yoksa tedavi kesilebilir.

2.8.2 Yüzeysel Kandidiyazis

2.8.2.1 Orofaringeal Kandidiyazis

Çoğu vakada topikal antifungal tedavi yeterli olsa da orta veya şiddetli hastalık durumunda sistemik antifungal tedavi gerekebilir. Hafif orofaringeal kandidiyaziste 4-6 mL nistatin süspansiyonu (100,000 U/mL), günde dört kez ağızda çalkalanıp yutma şeklinde uygulanabilir. Nistatin oral mukozaya çok iyi yapışmadığından yutma öncesinde oral mukoza ile temas süresinin arttırılması için ağızda bekletilmelidir (84). Günde beş kez uygulanan 10 mg'lık klotrimazol pastil ya da günde dört kez uygulanan 1-2 adet nistatin pastil (her biri 200.000 U) alternatif olarak kullanılabilir. Bebeklerdeki lezyonlara nistatin günde dört kez 100.000- 200.000 ünite uygulanabilir. Her kullanım sonrası şişe ve emziklerinin temizlenmelidir. Böylece *Candida*'nın kolonizasyonu azaltılır. Tedavi süresi 7-14 gündür.

Orta ve şiddetli hastalıkta sistemik antifungal tedavi verilmelidir. Oral flukonazol, 6-12 mg/kg (maksimum 100-200 mg/doz), 7-14 gün kullanılır. Flukonazol dirençli ise itrakonazol günde iki kez 2.5 mg/kg kullanılabilir. Onkolojik hastalarda, karaciğer transplantasyonu veya HIV enfeksiyonu olan orofaringeal kandidiyazisli çocuklarda faz II klinik çalışmalarında etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. 18 yaşından küçük çocuklarda itrakonazol kullanım onayı yoktur. 2-11 yaş veya 12-14 yaş arasında olup <50 kg çocuklarda, vorikonazol, 12 saatte bir 9 mg/kg (maksimum, 350 mg) kullanılabilir. ≥50 kg veya 14 yaşından büyük çocuklar, 12 saatte bir oral yolla 200 mg almalıdır (214). Tedavi başarısızlığı durumunda, AmB-d günde dört kez oral 1 mL süspansiyon olarak denenebilir. Ekinokandin ve amfoterisin B intravenöz tedavileri, inatçı hastalığı olan çocuklarda son tedavi seçeneğidir. Sağlıklı bir çocukta uzun süreli supresif tedavi genellikle gereksizdir. Ancak, persistan veya tekrarlayan ataklarla başvuran çocuklarda altta yatan primer, kazanılmış veya iyatrojenik immün yetmezlik araştırılmalıdır. Böyle durumlarda flukonazol haftada üç kez kullanılabilir (191).

2.8.2.2 Özofagus Kandidiyazisi

Özofagus kandidiyazisinde sistemik antifungal tedavi gerekir. Oral flukonazol, 14 - 21 gün boyunca günde 6 - 12 mg/kg (veya günde 200-400 mg) önerilir. Flukonazole dirençli hastalık için itrakonazol, vorikonazol, kaspofungin, AmB-d uygun alternatiflerdir. Orofaringeal kandidiyazda olduğu gibi, haftada üç kez flukonazol ile uzun süreli baskılayıcı tedavi uygulanabilir (216).

2.8.2.3 Vulvovajinal Kandidiyazis

Tedavi komplike olmayan ve komplike vulvovajinal hastalığa (1 yıl içinde 4 ya da daha fazla semptomatik vulvovajinal kandidiyazis atağı, non-albicans enfeksiyonu veya anormal konak) bağlı olarak değişir (217). Komplike olmayanlar için topikal tedaviler genellikle 3 gün süreyle uygulanır. Uygulanan topikal tedavilerin birbirine üstünlüğü saptanmamıştır (218). On dokuz randomize kontrollü çalışmayı inceleyen bir meta analizde, topikal ve oral antifungal rejimlerin etkisi benzer saptanmıştır (219). Komplike olmayan vulvovajinal kandidiyazis, tek doz oral flukonazolle etkili şekilde tedavi edilebilir. Flukonazole dirençli suşlar saptanan hastalarda, topikal nistatinin etkili olduğu gösterilmiştir (220). Komplike vulvovajinal kandidiyazis, bir hafta boyunca topikal ajan ya da üç gün boyunca üç doz oral flukonazol ile tedavi gerektirir (221).

2.8.2.4 Kutanöz Kandidiyazis

Nemli ve masere cilt, kütanöz kandidiyazis gelişimine zemin hazırladığından etkilenen bölgelerin mümkün olduğunca kuru tutulması gerekir. Tek başına antifungal tedavi iyileşme için yeterli değildir. Diaper dermatitte bez değişiklikleri sık sık yapılmalıdır. Nistatin veya azol grubu içeren topikal antifungal tedavi, günde iki kez uygulanıp semptomlar düzeline kadar devam edilebilir.

2.8.3 İnvaziv Kandidiyazis

2.8.3.1 Kandidemi

Kandidemisi olan tüm pediatrik hastalar sistemik antifungal tedavi gerektirir. Yetişkin kılavuzları, *Candida*'ya karşı fungisidal aktivitesinin

olması nedeniyle ekinokandini desteklemektedir (191). Ancak pediarik grupta antifungal tedavilerin etkinliğini karşılaştıran veriler sınırlıdır. Retrospektif verilere göre, fungistatik ve fungisidal ajanlarla tedavi edilen çocuklar arasındaki sonuçlar benzerdir (222). Bununla birlikte, daha kesin pediatrik veriler elde edilinceye kadar, yetişkin kılavuzlarına göre hareket edilmelidir. Erken başlanan antifungal tedavi (kan kültüründe saptandıktan sonraki ilk 24 saat içinde) invaziv kandidiyazisli yetişkinlerde artmış sağkalm ile ilişkili bulunmuştur (208-210). Kandidemi tedavisinde hastalar nötropeni varlığına göre değerlendirilir.

2.8.3.1.1 Nötropenik Olmayan Hastalarda Tedavi

Nötropenik olmayan hastalarda, Institute for Defence and Analysis (IDSA), başlangıç tedavisi olarak ekinokandin önermektedir (kaspofungin: yükleme dozu 70 mg/m², daha sonra günde 50 mg/m²; mikafungin: günlük 100 mg, anidulafungin: 200 mg yükleme, daha sonra günde 100 mg). Ekinokandinlerin göz, santral sinir sistemi ve üriner sisteme penetrasyonları iyi olmadığından bu bölgelere ait invaziv kandidiyaziste tercih edilmemelidir. Amfoterisin B de bir diğer tercih olabilir. Kritik hastalığı olmayanlar ve flukonazol dirençli kandida türü bulunmayan merkezlerde ekinokandin tedavisine alternatif olarak flukonazol (intravenöz veya oral, 800 mg (12 mg/kg), daha sonra günde 400 mg (6 mg/kg)) önerilmektedir.

Klinik olarak stabil, flukonazole duyarlı izolatlarda ve tekrarlayan kan kültürlerinde üremesi olmayan hastalarda 5-7 gün içerisinde ekinokandin tedavisinden flukonazol tedavisine geçiş önerilmektedir. *C. krusei* veya duyarlı *C. glabrata*'dan kaynaklanan kandidemi için ardışık oral tedavi olarak vorikonazol önerilebilir (191). Vorikonazol tedavisi 2 - 11 yaş arası veya 12 -14 yaş arası <50 kg olan çocuklarda, 9 mg/kg yükleme dozu IV, ilk gün 12 saatte bir, ardından 12 saatte bir 8 mg/kg IV olarak verilebilir. Oral doz, 12 saatte bir 9 mg/kg (maksimum 350 mg) olarak verilebilir. 12 -14 yaş arası ≥50 kg veya 14 yaşından büyük çocuklarda, doz yetişkinlerde olduğu gibi olmalıdır ve ilk gün 12 saatte bir 6 mg/kg yükleme dozu IV

verilip, ardından 4 mg/kg IV idame olarak her 12 saatte bir devam edilir. Oral doz ise idame gibi 12 saatte bir 200 mg verilebilir (214, 223).

Amfoterisin B preparatları *C. lusitaniae* dışında tüm kandida türlerine karşı etkilidirler. LAmB 3-5 mg/kg/gün dozunda diğer ajanlara intolerans geliştirebilir ise kullanılabilir (191, 224). LAmB, mikafungin ile karşılaştırıldığında, etkisi benzer olmakla beraber istenmeyen etkileri daha fazla olması nedeniyle benzer etkiye olup renal yan etkileri daha fazla olduğundan European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)'de tavsiye derecesi daha azdır.

Yetişkinlerde yapılan birçok geniş randomize kontrollü çalışmada, kandidemi tedavisinde, flukonazolün amfoterisin-B deoksikolat kadar etkili olduğu bulunmuştur (225-228). Ekinokandin veya LAmB ile 5-7 günlük tedavi sonrası, klinik olarak stabil, flukonazol duyarlı izolat söz konusu ve tekrarlayan kültür sonuçları negatif ise flukonazol ile tedavi tamamlanması uygundur (191).

Antifungal duyarlılık testlerinin kılavuzlarda yer almaya başladığı görülmektedir. Azol duyarlılık testleri tüm kan dolaşımı enfeksiyonlarında önerilir. Ekinokandin duyarlılık testi ise, daha önce ekinokandin ile tedavi edilen, *C. glabrata* veya *C. parapsilosis* ile enfekte hastalarda düşünülebilir (191).

Göz muayenesi, kandidemi tanısını takiben ilk hafta içinde yapılmalıdır. Hastanın izleminde her gün ya da gün aşırı olarak, *Candida* üremesi saptanmayana kadar kan kültürleri alınmaya devam edilmelidir. Dissemine olmayan hastalarda antifungal tedavi, semptomların düzelmesinden ve kan kültürünün steril olmasından sonraki 14 gün boyunca devam etmelidir. Mevcut kılavuzlar, kandidemisi olan hastalarda SVK'nın mümkün olduğunda çıkarılmasını önermektedir. Kateteri çıkarılan çocuklarda elde edilen veriler, daha az komplikasyon oranı, daha düşük mortalite oranları ve antifungal tedaviye daha hızlı yanıt oranlarını göstermiştir.

Kandidemi sırasında SVK'sı olan 404 adet onkolojik hastada yapılan tek merkezli bir çalışmada, SVK ile ilişkili kandidemiyi, kateter dışı kaynak ile ilişkili kandidemiden ayırmaya ve kandidemi ile ilişkili semptomların ve kan kültürü sterilizasyonunun sağlanması için kateterin çıkarılma zamanının

yararı tanımlanmıştır. Kateter ilişkili kandidemi kanıtı olan hastalarda, ilk pozitif kan kültüründen sonraki 72 saat içerisinde kateteri çıkarılanlar, 72 saatten daha uzun bir süre sonra çıkarılanlar ile karşılaştırılmıştır. İlk pozitif kan kültürü sonucundan sonraki 72 saat içinde kateteri çıkarılanlarda iyi yanıt oranları ile anlamlı ilişkisi olduğu bulunmuştur. Fakat kateter dışı kaynakla ilişkili kandidemi hastalarında kateterin erken çıkarılması ile yanıt oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (229). Onkolojik pediatrik nötropenik hasta grubunda eğer uygulanabilir ise santral kateterlerin çıkarılması muhakkak düşünülmelidir. SVK'nın çıkarılmadığı durumlarda ekinokandin, LAmB, Amfoterisin B lipit kompleks (ABLC) kullanılabilir (224).

2.8.3.1.2 Nötropenik Hastalarda Tedavi

Nötropenik hastalarda, ciddi hastalığı olanlarda veya yakın zamanda azole maruz kalan hastalarda ekinokandin birinci basamak tedavi olarak düşünülmelidir. Ekinokandin grubunda yer alan kaspofungin, mikafungin ve anidulafungin etkili ve güvenli olması, çok az ilaç etkileşimi göstermesi nedeniyle kandideminin başlangıç tedavisinde önemli bir yer edinmiştir. Ekinokandinlerin göz, santral sinir sistemi ve üriner trakt penetrasyonları iyi olmadığından bu bölgelerde amfoterisin lipit formu tercih edilebilir ancak pediatrik popülasyondaki toksisitesi ile ilgili yeterli veri yoktur. Flukonazol kritik olmayan hastalarda tercih edilebilir ancak klinik olarak stabil olmayan, dissemine enfeksiyonu olan ve flukonazol profilaksisi almış hastalarda tercih edilmemelidir (189). Küf enfeksiyonu düşünülüyorsa vorikonazol kullanılabilir. Klinik olarak stabil, duyarlı izolatlarla enfekte hastalarda, kan dolaşımının temizlendiği belgelenmiş ise nötropeni süresince geçiş tedavisi olarak vorikonazol kullanılabilir (191).

Nötropeni süresi hasta takibinde ve tedavisinde önemlidir. Nötropenik dönemde oftalmik kandida enfeksiyonu bulguları minimaldir. Ancak nötropeni düzeldikten sonra ilk hafta iç inde göz muayenesi yapılmalıdır. Nötropenin uzun süre devam edeceği öngörülüyor ise persistan kandidemili hastalarda granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), granülosit tranfüzyonu düşünülebilir (191).

Tedavi süresinin belirlenmesinde ortak görüş, metastaz ve buna bağlı komplikasyon gelişmemiş hastalarda nötropeni ve semptom ve bulgularda düzelmeyi beklemek yönündedir. Sonrasında ilk negatif kan kültürünü takiben 14 gün daha tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (191, 230). Nötropenik hastalarda SVK dışı kaynak (gastrointestinal sistem gibi) çok sık görülür. Bu nedenle SVK çıkarılması hasta bazlı düşünülmelidir (191).

2.8.3.2 Endovasküler Kandidiyazis

Candida endokardit tedavisi için kanıta dayalı veriler sınırlıdır, ancak endokardit ve İKE kılavuzları antifungal tedavi ve cerrahi girişimi içeren bir yaklaşımı desteklemektedir. *Candida* endokarditi için fungisidal rejimler tercih edilir ve literatürdeki çoğu tecrübe, AmB-d'nin tek başına ya da flusitozin ile birlikte kullanımını içerir. LFAMB daha az toksiktir ve daha yüksek dozlarda kullanılabilir. Bu nedenle, yenidoğan dışında doğal kapak ve prostetik kapak *Candida* endokarditi tedavisinde flusitozin (dört adet bölünmüş dozda günde 100 - 150 mg/kg) içeren veya içermeyen LFAMB (günlük 3 - 5 mg/kg IV) önerilir. Ekinokandinler ikinci seçenek olarak kabul edilir.

Cerrahinin antifungal tedaviye önemli bir katkısı olduğu düşünülmektedir (231). Antifungal tedaviye, doğal kapak endokarditi için cerrahi girişimden sonra en az altı hafta devam edilmesi önerilmektedir. Cerrahi girişim yapılamayan veya protez kapak endokarditi olan hastalarda başlangıç tedavisinin tamamlanmasından sonra azoller ile uzun süreli baskılayıcı tedaviye geçilmesi önerilmektedir (191).

2.8.3.3 Kardiyak ve Endovasküler Kandidiyazis

Candida spp.'nin neden olduğu perikardit ve miyokardit çok nadirdir. Bu nedenle veriler sınırlıdır. Düşük toksisite profili nedeniyle, LFAMB ile tedavi edilebilir. Ekinokandin veya duyarlı izolatlarda azol grubu antifungaller mantıklı bir alternatiftir. En iyi yaklaşım, perikardiyal pencere ya da perikardiyektomi ile kombinasyon halinde tedavinin birkaç ay boyunca sürdürülmesidir. Flukonazol basamak tedavisi, amfoterisin veya ekinokandine iyi yanıt alınan ve klinik olarak stabil durumdaki hastalarda

düşünülebilir. Pacemaker ya da implante edilen kardiyak defibrilatör varsa mutlaka çıkarılmalıdır. Tedavi endokardit gibi düzenlenmelidir.

2.8.3.4 Peritoneal Kandidiyazis

Çocuklarda sıklıkla peritoneal kateter varlığı ile ilişkilidir. Çoğu uzman peritoneal kandidiyazis durumunda kateterlerin çıkarılması gerektiği konusunda hem fikirdir. Bu tavsiyenin temeli, kateteri çıkarılmayan hasta serilerinde görülen yüksek tedavi başarısızlık oranlarının yanı sıra, cihazda oluşan biyofilm tabakasının tedavisindeki zorluklardır (232).

Peritoneal kateterin hemen (<24 saat) çıkarılması önerilmektedir (233). Kateteri erken çıkarılan erişkinlerde yapılan çalışmalarda, mortalite oranlarının azaldığı gösterilmiştir (234). Peritoneal kandidiyaziste antifungal tedavi sistemik olarak verilmelidir. Mevcut antifungal ajanların periton penetrasyonları ile ilgili veriler kısıtlıdır. Bazı veriler flukonazolün, amfoterisin B'ye göre peritonu daha fazla penetre edebileceğini göstermektedir (235). Flukonazol, sistemik yükleme dozunu takiben diyalizatlara 75 mg/L/gün intraperitoneal olarak da verilebilir (236). İntraperitoneal AmB- d, şiddetli peritoneal irritasyona ek olarak membran hasarı ve fibrosis ile ilişkili bulunduğundan kaçınılması önerilir (237). Ekinokandinlerin fungal peritonitteki etkinliği henüz iyi tanımlanmamıştır (238).

2.8.3.5 Üriner Sistem Kandidiyazisi

Asemptomatik kandidüri hastalarında tedavi gerekmez. Kandidürisi olan kalıcı kateteri bulunan hastalarda, kateterin çıkarılması antifungal tedavi verilmeden yeterli olabilir. Flukonazol suda çözünme oranı yüksek bir antifungaldir, suda çözünme oranı çok yüksektir ve atılımının büyük kısmı idrar ile olmaktadır. Bu nedenle idrardaki konsantrasyonları seruma göre 10 kat daha fazladır. Tüm bunlara bakıldığında, flukonazol hem fungal sistitte hem de pyelonefritte tercih edilir. İki hafta kullanılmalıdır. Flukonazol dirençli *C. glabrata* suşları varlığında amfoterisin B tedavisi (0.3-0.6 mg/kg) 1 hafta ya da oral flusitozin (25 mg/kg 4 eşit doz) 7-10 gün verilebilir. Amfoterisin B lipit kompleks, idrardaki ilaç konsantrasyonlarının düşük olması sebebiyle tercih

edilmemelidir. Ekinokandin üriner sistem penetrasyonu çok zayıftır, tercih edilmez.

Üriner toplayıcı sistem miçetomaları (fungus topları), tek başına medikal tedaviye yanıt vermeyebilir. Bu nedenle, kaynak kontrolü için cerrahi müdahale gerekli olabilir.

2.8.3.6 Osteoartiküler Kandidiyazis

Osteoartiküler *Candida* enfeksiyonlarının tedavisi zordur. Çünkü antifungal tedavi seçeneklerine rehberlik edecek hiçbir pediatrik veri yoktur. Ayrıca, terapötik tercihten bağımsız olarak hastalık nüks oranı yüksektir (102). Tedavi seçenekleri arasında flukonazol, ekinokandin veya LFAmB bulunur. Yetişkin kılavuzları, primer tedavi olarak flukonazolü desteklemektedir. Alternatif tedavide ise iki haftalık ekinokandin veya LFAmB ile indüksiyon ardından, yine flukonazol ile ardışık tedaviyi önermektedir. Toplamda 6-12 aylık tedavi önerilir (191). Flukonazol günlük 12 mg/kg (ilk tercih tedavi) veya LFAmB günde 3-5 mg/kg, en az iki hafta boyunca, ardından 6-12 ay süreyle günlük 6 mg/kg dozunda flukonazol ile ardışık tedavi önerilmektedir. Ekinokandinler de iyi bir alternatiftir.

Seçilmiş vakalarda cerrahi debridman yararlı olabilir. Septik artritte de en az altı haftalık flukonazol veya en az iki hafta süreyle LFAmB veya ekinokandin ve ardından flukonazol ile ardışık tedavi önerilir. Cerrahi drenaj, neonatal dönem dışı tüm vakalarda *Candida* artrit tedavisinde yapılmalıdır (191).

2.8.3.7 Santral Sinir Sistemi Kandidiyazisi/Menenjiti

Candida'ya bağlı SSS enfeksiyonlarının tedavisinde tek başına Amb-d ya da flusitozinle kombinasyonu kullanılır (112). LFAmB, daha düşük toksisite ve beyin doku penetrasyonu nedeniyle tercih edilmektedir. LFAmB ve flusitozin kombinasyonunun ise in vitro sinerjistik etkisi mevcuttur ve flusitozin BOS'ta yüksek konsantrasyonlara ulaşmaktadır. Bu durum kombinasyon tedavisini cazip kılmaktadır. Ekinokandinler ile tedavi deneyimi sınırlıdır. Ekinokandinlerin BOS penetrasyonu zayıftır ve SSS kandidiyazisi için önerilmez (189).

Tedavide, başlangıçta birkaç hafta intravenöz LFAmB 3-5 mg/kg/gün tek başına ya da flusitozinle kombine olarak (enteral olarak, dört bölünmüş dozda, günde 100-150 mg/kg) uygulanır. LFAmB tedavisine yanıt alındığında, flukonazol ile (günde 12 mg/kg) ardışık tedaviye geçilmelidir. Toplam tedavi süresi bilinmemektedir, ancak hastalığın tüm klinik ve radyografik kanıtları kaybolana kadar antifungal tedaviye devam etmelidir. Enfekte intrakraniyal cihazların çıkarılması muhakkak gereklidir (191).

2.8.3.8 Oküler Kandidiyazis ve Endoftalmit

Tüm *Candida* endoftalmiti vakaları sistemik tedavi gerektirir. Tedavi vitritisin varlığına veya yokluğuna bağlıdır. Sistemik tedavi seçenekleri arasında flukonazol, vorikonazol, LFAmB ya da flusitozinle kombine LFAmB bulunmaktadır (191). Oküler hastalık için bu seçeneklerin herhangi birinin üstünlüğünü belirlemek için karşılaştırmalı veri yoktur. Bununla birlikte, flukonazol ve vorikonazolün göz arka segmentinde yeterli konsantrasyonlara ulaşabilmesi nedeniyle, bazı araştırmacılar bu ajanları birinci seçenek olarak tercih etmektedir (239).

Vitrit ya da maküla tutulumu olan hastalarda, vorikonazol ya da AmB-d ile intravitreal tedavi önerilir. Şiddetli vitritis olgularında vitrektomi enfeksiyon yükünü azaltmaya yardımcı olur. Antifungal tedavinin en uygun süresi belirlenmemiştir. Ancak enfeksiyonun klinik bulguları gerileyene kadar, en az dört ile altı hafta, tedaviye devam edilmesi uygundur (191).

2.8.3.9 Hepatosplenik veya Kronik Dissemine Kandidiyazis

Çoğunlukla AmB-d, LFAmB ve flukonazol kullanılmaktadır. Klinik olarak stabil, kritik olmayan hastalarda flukonazol önerilir. Ekinokandinler veya amfoterisin B, akut hastalıkta, flukonazol öncesi 1-2 haftalık bir indüksiyon periyodunda, veya tek tedavi olarak flukonazole yanıt vermeyen hastaları tedavi etmede kullanılabilir. Tedavi süresi, hastanın klinik durumuna ve tedaviye yanıtına bağlı olarak değişken olmakla beraber ortalama olarak 3-5 aydan uzundur (127). Tedavinin erken kesilmesi sonucu relaps gelişebilir. Bu nedenle çoğu klinisyen antifungal tedavinin tüm lezyonlar düzelene kadar devam etmesini önermektedir (191).

Bu hastalarda kemoterapinin devamının güvenli olduğu gösterilmiştir ve hastalığı kontrol altında olanlarda endikasyon durumunda kök hücre transplantasyonu yapılabilir (240). İnatçı ateş yüksekliği olan hastalarda olduğu gibi, antifungal tedaviye ek olarak adjuvan düşük doz kortikosteroid tedavisi önerilmiştir. Bu terapötik yaklaşımın semptomlarda gerilemeye neden olduğu gösterilmiştir (241). Bu tedavi, dirençli ve devam eden semptomları olan hastalarda düşünülebilirse de kortikosteroidlerin rutin kullanımına ilişkin daha çok veriye gereksinim vardır.

2.8.3.10 İntraabdominal Kandidiyazis

Anostomoz kaçağı, abdominal cerrahi ve nekrotizan pankreatit gibi kandidiyazis açısından yüksek riski olan hastalarda ampirik antifungal tedavi mutlaka düşünülmelidir. İntraabdominal kandidiyaziste öncelikli tedavi drenaj ve debridmandır. Antifungal tedavi rejimi seçimi nütropenik olmayan hastalardaki gibidir. Tedavi süresi kaynak kontrolü ve klinik yanıtı bağlı olarak hasta bazlı olarak düşünülmelidir.

2.8.4 Antifungal Profilaksi

Antifungal profilaksi öncelikle invaziv mantar enfeksiyonu açısından yüksek riskli hastalar için düşünülmelidir. Antifungal profilaksinin etkinliği ile ilgili klinik çalışmalardan elde edilen veriler, daha çok yetişkinlerdeki çalışmalardan elde edilmiştir. Pediatrik yaş grubu için çalışma sınırlıdır.

Malignite sebebiyle kemoterapi alan çocuklar, invaziv fungal enfeksiyonlar açısından yüksek risk altındadır ve en sık *Candida* spp. tespit edilir. Ayrıca akut miyeloid lösemi, relaps gelmiş akut lenfoblastik lösemi, allojenik veya otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu ve graft-versus-host hastalığı (GVHD) yüksek riskli hastalıklar kategorilerinde olup invaziv fungal enfeksiyon oranları %9 - %29 arasındadır (242). Ağır aplastik anemi de kemik iliği yetmezliği ve uzamış nütropeni nedeniyle önemli bir invaziv fungal enfeksiyon riskine sahiptir (243). Tüm bunlara bakılarak yüksek risk grubundaki bu hastalarda antifungal profilaksi kullanılabilir.

Kemoterapi veya hematopoietik kök hücre transplantasyonu sonrası antifungal profilaksinin değerlendirildiği bir meta analizde, antifungal profilaksinin tüm nedenlere bağlı mortalite ve İKE görülme oranında

plaseboya, tedavi edilmeyen veya sistemik olarak emilmeyen antifungal ajan kullanımına kıyasla anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir (128). En fazla yarar görülen hasta grubu ise allojenik ve otolog hematopietik kök hücre transplant alıcıları olmuştur (244).

Çocuklarda randomize kontrollü çalışma eksikliğine rağmen, akut myeloid lösemisi olan çocuklardaki yeni pediatrik veriler, profilaksi almayanlara kıyasla antifungal profilaksi alan hasta grubunda mortalitenin azaldığını ortaya koymuştur (245).

Düşük yan etki profili, alternatifleriyle karşılaştırıldığında nispeten daha az ilaç etkileşimi ve erişkinlerde sağkalıma katkısı dikkate alındığında, şu an yüksek riskli çocuklarda en çok tavsiye edilen antifungal flukonazoldur (242, 246). Daha geniş kapsamlı antifungal profilaksi gereken hastalarda geniş spektrumlu triazol ve ekinokandinler alternatif seçeneklerdir (242, 247). Kemoterapi sonrası uzun süreli nötropeni olan hastalarda, hematopietik kök hücre transplantasyonunda ve ciddi GVHD olan hastalarda profilaksiye, nötropeni süresi boyunca devam edilir (191).

Yetişkinlerdeki raporlara dayanılarak, Amerikan Enfeksiyon Hastalıklar Derneği (IDSA), karaciğer transplant alıcıları için aşağıdaki faktörlerinden en az ikisini içeren hastalarda (tekrar transplantasyon, kreatinin düzeyi 2.0 mg/dL'den büyük, jejunostomi, intraoperatif 40'tan fazla kan ürünü kullanımı, uzamış intraoperatif süre (> 1 saat) ve transplantasyondan en az iki gün önce ve üç gün sonra fungal kolonizasyon saptanması) flukonazol veya amfoterisin B (LFAmB) profilaksisini postoperatif 7-14 gün süreyle kullanılmasını önermektedir (191). Ayrıca, transplantasyondan önce yoğun bakım ihtiyacı, operasyon süresinin uzaması, çocuklarda İKE için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (248).

Diğer pediatrik organ nakil popülasyonları için antifungal profilaksinin yararı hakkındaki veriler sınırlıdır. Erişkin kılavuzlarında, ince bağırsak nakli alıcıları için flukonazol profilaksisini transplantasyondan sonrası en az iki hafta kullanılmasını önerilmektedir (191). Pediatrik ince bağırsak transplant alıcıları da invaziv fungal enfeksiyon açısından yüksek risk altındadır. Bu nedenle yetişkinlere yönelik tavsiyeler çocuklarda da uygulanabilir (249).

Pediyatrik yoğun bakım ünitesindeki hastalarda antifungal profilaksinin yararı bilinmemektedir, çünkü bu popülasyonda hem hedeflenen antifungal profilaksinin yararını tanımlamak hem de İKE için yüksek riske sahip olan hastaları belirlemek için daha çok veriye ihtiyaç vardır. Yetişkinlerden elde edilen verilere dayanarak, yüksek İKE oranına sahip yoğun bakım ünitelerinde ve İKE açısından yüksek riskli hastalarda antifungal profilaksi kullanımına izin verilebilir (191).

2.8.5 Neonatal Kandidiyazis

Candida enfeksiyonları, neonatal enfeksiyonlar içinde önemli bir yere sahip olması ve özellikle aşırı düşük ve çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda (doğum ağırlığı <1000 gr ve <1500 gr olarak tanımlanır) dikkat çekici morbidite ve mortalite nedeni olması nedeniyle acildir (250, 251). *Candida* enfeksiyonlarının yenidoğandaki klinik gidişleri çok farklı şekillerde olabilir, lokalize deri enfeksiyonlarından hayatı tehdit edici multiorgan yetmezliklerine kadar değişebilir. Hastanın risk faktörleri olan prematürite ve invaziv tedavilerin uygulanıyor olması ciddiyetini ve neonatal kandidiyazisin tipini belirlemektedir.

2.8.5.1 Epidemiyoloji

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde İKE ciddi bir sağlık sorunudur. Ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Prematüre infantlardaki nozokomiyal kan akımı enfeksiyonlarının 3. en sık nedeni kandida türleridir (252). Altı Yenidoğan YBÜ'sinde 2847 infantta yapılan prospektif bir çalışmada >2500 gr bebeklerde insidans %0.3 (1139'un 3'ü), çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde %3 ve aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde %7 oranında tespit edilmiştir (27, 253). Ortalama 15-33 günlükken tanı almışlardır. Bununla birlikte 1990'lı yıllardan itibaren prematüre infantlarda İKE insidansı azalmıştır. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde İKE insidansı, 1997'de 1000 bebek başına 3.6 atak iken, 2010'da 1000 bebek başına 1.4 atağa düşmüştür (254). Bu düşüş, yüksek insidansa sahip merkezlerde kullanımı artan flukonazol profilaksisi, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının azalması ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin geliştirilmesi ve iyileştirilmesi ile ilişkili olabilir. Antifungal profilaksi kullanmayan merkezlerde neonatal İKE'nin %80 - %90'ını *C. albicans* ve *C. parapsilosis* enfeksiyonları

oluşturur (255). Flukonazol profilaksisi kullanan merkezlerde, non-albicans *Candida* türlerinin görülme olasılığı daha yüksektir.

Hastaların demografik özellikleri, antifungal profilaksi kullanımı, cerrahi popülasyon, aşırı erken doğan bebeklerin resüsitasyonu, beslenme protokolleri ve antibiyotik uygulamalarındaki farklılıklara bağlı olarak yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde İKE insidansında farklılıklar görülmektedir. İnsidans oranları, <1000 gr bebeklerde %3 - %23, 1001-1500 gr bebeklerde %1.3, 1501-2500 gr bebeklerde %0.4, 2501 gramın üzerinde olanlarda ise %0.3 olarak tespit edilmiştir. Prematüritenin derecesi arttıkça İKE insidansı da artmaktadır ve %20'den fazlasında 25 gestasyonel haftadan düşük bulunmuştur (255).

Kompleks konjenital anomalisi olan veya cerrahi tedavi gerektiren bebekler de İKE için yüksek risk taşımaktadır. Bir çalışmada, gastrointestinal hastalıklarda kandidemi sıklığının arttığı bulunmuştur(256). Aynı çalışmada gastrointestinal hastalık trakeoözofageal fistül, omfalosel, gastroşizis, Hirschprung hastalığı, nekrotizan enterokolit ve intestinal atrezi olarak tanımlanmıştır. Yaşamın ilk dört ayında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan konjenital kalp hastalığı olan yenidoğanlarda kan akımı enfeksiyonlarının %9'unu kandidemi oluşturur (257).

Prematüre yenidoğanlarda *Candida*'ya bağlı mortalite oranları geniş çok merkezli çalışmalarda %20 olarak rapor edilmiştir (258). Yüksek mortalite oranlarına ek olarak infantlarda İKE, yüksek morbidite, olumsuz nörogelişim, periventriküler lökomalazi, kronik akciğer hastalığı ve ciddi prematürite retinopatisi(ROP) ile ilişkili bulunmuştur (259-261).

2.8.5.2 Risk Faktörleri

Neonatal kandidiyazisin prematüre bebeklerde yüksek mortaliteye sahip olabileceği düşünüldüğünde, risk faktörlerinin anlaşılması kritik öneme sahiptir. Fungal kolonizasyon ve proliferasyonu kolaylaştıran, invaziv enfeksiyon riskini artıran durumlar arasında gastrointestinal dismotilite veya ileus, antibiyotikler, steroidler ve hastanın bağışıklık sisteminin immatür olması sayılabilir. En önemli risk faktörü gestasyonel yaştır. Bağışıklık sisteminin, deri ve gastrointestinal sistemin matürasyon derecesi, gestasyonel yaşa bağlı olarak değişir. İmmatür antikor ve lenfosit

lenfositlerin varlığı, prematüre bebeklerde deri ve mukozada fungal kolonizasyona yatkınlık yaratır. Bu da zayıf konak savunma mekanizması oluşumuna neden olur ve enfeksiyonun yayılması ile ciddi enfeksiyon oluşumu açısından risk oluşturur.

İnvaziv kandidiyazis, bariyer mekanizmasındaki zayıflıktan ve nötrofil sayısı ile fonksiyonundaki yetersizlikten kaynaklanabilir. Nötrofiller, antifungal savunmada, fagositozda önemli rol oynarlar. Ayrıca serbest oksijen radikalleri, antikorlar ve sitokinlerin üretimini ve C3 kompleman bileşeninin aktivasyonunu sağlar. Bunların hepsi prematüre bebeklerde, term bebek ve yetişkinlere kıyasla azalmıştır. Ayrıca, fagosite edilemeyecek kadar büyük olan hif ve psödohifin lizisinde çok önemli bir rol oynayan sitokinler de yeterli değildir. Preterm bebeklerde makrofaj fonksiyonları da bozuktur bu da fagositoz ve oksidatif hasarı yetersiz kılar. Böylece fungal kolonizasyon ve enfeksiyona yatkınlık oluşmaktadır. Pulmoner konak savunması öncelikle alveolar makrofajlar, silialar, mukus ve sürfaktandır ve bunların hepsi yine preterm bebeklerde yetersizdir.

Candida kolonizasyonu ve sepsis için risk faktörleri benzerdir (253). Mukozal membranlar ve vasküler kateterlerde kolonizasyon oluşur. Kateterlerdeki biyofilm oluşumu, konağın savunma mekanizmalarını ve antifungal ajanların penetrasyonunu engeller.

Bebekler doğum kanalı yoluyla ya da yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kolonize olur. Cildin, solunum yolunun veya gastrointestinal sistemin fungal kolonizasyonu, yaşamın ilk haftalarında çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde %27 - %62 oranında görülürken, zamanında doğan bebeklerde %10 oranında görülür (262).

Fungal kolonizasyonu inceleyen altı yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yapılan çok merkezli bir çalışmada, sağlık çalışanlarının %29'unun ellerinden *Candida* türleri izole edilmiştir (253). Prematüre bebeklerde artmış bakım ihtiyacı nedeni ile sağlık çalışanlarının ellerinden, kontamine infuzerlerden, kateterlerden, kateterle ilişkili cihazlardan fungal kolonizasyon riski yüksektir. Çünkü 12 saatlik bir vardiya sırasında bebeğe ortalama 32 kez dokunulur (253).

Candida kolonizasyonu en çok deri ve gastrointestinal sistemde olur (55). Kolonizasyon gestasyonel yaşla ters orantılıdır. Pretermelerde transepidermal su kaybı, fungal kolonizasyon ve büyümeyi kolaylaştıran nemli bir ortam yaratır. Preterm cildin geçirgenliğinin artmasıyla, glukoz gibi substratlar epitel yüzeyine yayılabilir ve *Candida*'nın büyümesini kolaylaştırabilir. Cilt maturasyonu, aşırı preterm bebekte iki hafta sürer ve bundan sonra yeni fungal cilt kolonizasyonu daha az görülür. *Candida*'nın bukkal mukozaya yapışması term bebeklerle karşılaştırıldığında pretermelerde artmış ve kolonizasyonu da kolaylaşmıştır (263). Normal bakteri florası, hem adezyon bölgeleri hem de besinler için rekabete girerek *Candida*'nın büyümesini engeller (264). Deri ve gastrointestinal sistem kolonizasyonu solunum yolu kolonizasyonuna göre daha çok görülmesine karşın solunum yolu kolonizasyonunun enfeksiyon riski çok daha fazladır (265).

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, normal bakteri florasını yok ederek *Candida* kolonizasyonunu artırır (262). Bir çalışmada, *Candida* enfeksiyonundan önceki yedi gün içinde sefalosporin veya karbapenem kullanımının invaziv kandidiyazis riskini artırdığı gösterilmiştir (266). Bir çalışmada, H₂-reseptör blokleri ve proton pompa inhibitörlerinin kullanımının, gastrointestinal sistemde *Candida* çoğalmasını arttırdığı ve infantlarda artış kandidiyazis riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (267).

2.8.5.3 Klinik Bulgular

Neonatal dönemdeki *Candida* enfeksiyonları iki büyük gruba ayrılarak incelenebilir (268):

- **Mukokutanöz Kandidiyazis** : Orofaringeal kandidiyazis ve diaper dermatit
- **İnvaziv Enfeksiyonlar**: Kan akımı, üriner sistem, santral sinir sistemi ve diğer fokal bölgeler

C. albicans neonatal dönem *Candida* enfeksiyonlarında en çok izole edilen tür olsa da, *C.parapsilosis*, *C. tropicalis* ve flukonazol dirençli *C. glabrata* da neonatal enfeksiyonlara neden olur (250, 269, 270)

Konak savunması ve epitelyal bariyerin immatüritesi neonatal kandideminin primer sebebidir.

2.8.5.3.1 Mukokutanöz Kandidiyazis

Mukokutanöz kandidiyazis cilt veya mukozal membranların enfeksiyonudur. Orofaringeal kandidiyazis, diaper dermatit, konjenital kandidiyazis ve invaziv fungal dermatiti içerir. Mukokutanöz kandidiyazis, kan yoluyla diğer organlara yayılma potansiyeline sahiptir (271). Prematürite ve epitelyal bariyerin bozulması (kalıcı kateter vs sebebiyle) mukokutanöz kandidiyazisin sistemik yayılımı için risk faktörüdür.

2.8.5.3.1.1 Orofaringeal Kandidiyazis

Orofaringeal kandidiyazis (pamukçuk), infantil dönemde hem preterm hem de sağlıklı term bebeklerde yaygın bir *Candida* enfeksiyonudur. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan infantlarda, doğumdan sonraki medyan 9-10 günlerde orofaringeal kandidiyazis sıklığı %3 olarak bulunmuştur (272, 273).

Orofaringeal kandidiyazis için risk faktörleri olarak maternal vajinanın *Candida* ile kolonizasyonu ve doğumsal asfiksi gösterilmiştir (274, 275). Bununla birlikte, orofaringeal kandidiyazisin emzirme ile taşınma insidansı, formül mama ile beslenen bebeklere göre daha yüksek bulunmuştur (84).

Pamukçuk, eritematöz zemin eşlik ederek ya da eşlik etmeksizin düzensiz beyaz plaklar şeklinde, ağız içindeki bukkal mukozada ya da dil mukozasında yerleşiktir. Birçok infant asemptomatiktir, ancak bazı infantlarda beslenme reddi mevcuttur çünkü beslenme sırasında lezyonlara temas rahatsızlık hissi oluşturur (275).

2.8.5.3.1.2 Diaper Dermatit

Diaper döküntü daha çok prematüre infantlarda görülen, mukokutanöz kandidiyazisin yaygın bir formudur. Bir çalışmada, yenidoğan yoğun bakımda yatan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %8'inde mukokutanöz kandidiyazis geliştiği belirtilmiştir (272). Bu çalışma aynı zamanda prematüre infantlardaki diaper dermatitin, bu hastalardaki klinik durumu değiştirdiğini göstermiş ve sistemik enfeksiyon gelişmesi için risk faktörü olduğunu belirlemiştir. Kandidal diaper dermatiti olan infantlarda aynı zamanda gastrointestinal *Candida* kolonizasyonu da mevcuttur (275).

Candida diaper dermatiti, inguinal bölgede sınırları birleşmeye eğilimli eritemli zeminde, eritematöz papüller ve plaklar ve yüzeyinde satellit lezyonlar ile karakterizedir.

2.8.5.3.1.3 İnvaziv Fungal Dermatit

İnvaziv fungal dermatit yalnızca aşırı düşük doğum ağırlıklı prematürelde, doğumu takiben ilk iki hafta içinde görülen bir durumdur (276, 277). Bir olgu serisinde 16 tane invaziv fungal dermatitli infant incelenmiş ve postnatal steroid kullanımı ve hiperglisemi risk faktörleri olarak belirlenmiştir; %69'unda da dissemine fungal enfeksiyon geliştiği belirtilmiştir (276).

Lezyonlar farklılık gösterir. Maküler, papüler, veziküler ya da püstüle şeklindedir, tipik olarak cildin da intertrijinal (aksilla, anogenital bölge, parmak araları) bölgelerinde yerleşmiştir. Bazen tüm abdomen ve sırtı kaplayan erozyonlar oluşabilir (275).

Cilt biyopsisi tanı koydurucudur ve *Candida* hiflerinin dermise invaze olduğunu gösterir. Kan yoluyla disseminasyon söz konusu olduğunda kan kültürü alınmalıdır. Kandidemi saptandı ise enfeksiyon açısından altta yatan nedenler araştırılmalıdır.

2.8.5.3.1.4 Konjenital Kutanöz Kandidiyazis

Konjenital kutanöz kandidiyazis, doğum öncesi ya da doğum sırasında *Candida* enfeksiyonu gelişmesi ile seyreden nadir bir durumdur. Membran ruptürleri, servikal ya da uterin kavitedeki bir yabancı cisim ve vajinal kandidiyazis öyküsü var ise asendan enfeksiyon için risk faktörleridir (278, 279). Preterm infantlarda termlerden daha sık ortaya çıkar, ancak term bebekler de etkilenebilir (279, 280). Sistemik yayılım riski aşırı düşük doğum ağırlıklı infantlarda en yüksektir (279).

Etkilenmiş infantta tipik olarak doğumdan sonraki ilk gün, 5-10 mm'lik eritemli zemin üzerinde 2-4 mm eritematöz makül ya da papül şeklinde ortaya çıkar(275). Papüler bu lezyonlar püstüler, veziküler hatta büllere ilerler (279, 281). Toksik eritem veya miliariadan farklı olarak, bu döküntüler avuç içi ve ayak tabanında da görülür, doğumda ağızda pamukçuk olabilir, umbilical kordda sarı beyaz papüller gözlenebilir.

Döküntü aynı zamanda parlak kırmızı, yanık benzeri dermatit olarak da gelişebilir. Cilt tutulumu, yüz veya kafa derisi, göğüs, karın, perine bölgesi, bir veya daha fazla ekstremita ve sırt bölgelerini etkiler. Term infantlarda bu lezyonlar ilk bir hafta içinde genellikle deskuamasyonla geriler. Sistemik yayılım riski aşırı düşük doğum ağırlıklı infantlarda daha yüksek olduğundan tüm bu infantlar sistemik antifungal tedavi almalıdır.

Tomurcuklanan maya ve psödohipler genellikle büyük miktarlardadır, cilt lezyonlarından potasyum hidroksit preparatı ile kazanması tanıda yardımcıdır (275). Kültürler idrardan, kandan ve serebrospinal sıvıdan alınmalıdır.

Bu enfeksiyonların patogenezi inceleleyen bir çalışmada, deri biyopsileri, dermal invazyon ve granülom oluşumundan fokal nekroz ve hemorajiye kadar değişen inflamatuvar bir süreç olduğunu göstermiştir (276). Biyopsilerden elde edilen veriler, kutanöz tutulumun invaziv olduğuna dair bilgi vermekte ve hızlı bir şekilde sistemik antifungal tedaviye ihtiyaç olduğunu göstermektedir. *Candida* türlerini izole edebilmek için rutin aerobik cilt kültürü yeterlidir, deri biyopsileri gerekli değildir. Bazı vakalarda cilt biyopsisi gerekebilir.

Ayırıcı tanıda stafilokok, diğer bakteriler ve diğer mantar cilt enfeksiyonları düşünülmelidir. Umbilikal kord ve plasentanın patolojik incelemesi de tanıya yardımcı olabilir.

2.8.5.3.2 İnvaziv Enfeksiyonlar

Preterm infantlar, özellikle de aşırı düşük doğum ağırlıklı olanlar, invaziv kandidemi gelişmesi açısından artmış risk altındadır çünkü immün sistemleri gelişmemiştir ve konak epitel koruması, invaziv işlemlerle (entübasyon, santral venöz kateter, cerrahi gibi) bozulmaya çok müsaittir. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı da daha sık olan bu hasta popülasyonundaki tüm bu faktörler *Candida* kolonizasyonunu artırır (275).

Yenidoğanda, invaziv fokal enfeksiyonlar genellikle hematogen yayılım gösterir ve birbirinden ayrı sınıflandırılır. *Candida* enfeksiyonu tanısı konulan infantlarda kan yayılımı, üriner sistem ve santral sinir sistemi, gözler, kalp kapakları, kemikler ya da eklemler sistemik enfeksiyon yayılımından

etkilenir. Bu da hastalık yönetimi konusundaki kararları belirler (191, 275, 282). Buna göre bazı testler önerilir: kan, idrar ve BOS kültürleri alınmalı, gözde dilatasyon yapılarak muayene edilmeli, kardiyak trombus ya da vejetasyon varlığı açısından ekokardiyografi yapılmalı, karaciğer, dalak ve böbrek ultrasonu yapılmalı, transfontanel ultrason yapılmalıdır.

2.8.5.3.2.1 Neonatal Kandidemi

Neonatal kandidemi sistemik enfeksiyon bulguları ile karşımıza çıkar. En yaygın şekli bakteriyel sepsis benzer semptom ve bulgularla seyretmesidir. Bu semptomlar letarji, beslenme intoleransı, hiperbilirubinemi, apne, kardiyovasküler bozukluk ve solunum yetmezliğidir (283). Ayrıca görülme sıklığına göre trombositopeni; $\leq 100,000 /\mu\text{L}$ trombositopeni (%84), ≥ 0.2 immatür/total nötrofil oranı(%77), apne veya bradikardi (%63), oksijen ihtiyacı (%56), yardımcı ventilasyon (%52) ihtiyacı, uyuşukluk veya hipotoni (%39), gastrointestinal semptomlar (%30), hipotansiyon (%15), hiperglisemi (%13), $\geq 20.000 /\mu\text{L}$ beyaz kan hücresi (%12), metabolik asidoz (%11) ve $\leq 1500 /\mu\text{L}$ mutlak nötrofil sayısı (%3) olarak sıralanmaktadır (284).

Birçok ciddi vakada, kardiyorespiratuvar fonksiyonlar bozulmuştur ve multiorgan yetmezlik ile birlikte (275). Persistan hiperglisemi ve trombositopeni aşırı düşük doğum ağırlıklı infantlarda kandidemi ile ilişkilidir ve bu semptomlar görüldü ise alta yatan kandidemi araştırılmalıdır (285). Özellikle aşırı düşük doğum ağırlıklı infantlarda multiorgan yetmezliği görülmesi kandideminin ayırt edici özelliğidir. Multiorgan yetmezlikli yenidoğanların prognozu kötüdür. Bir organda etkilenme görüldüğünde diğer organlar da kandidemi açısından araştırılmalıdır.

Kandidemili yenidoğanlarda cilt apseleri, eritemli zemin ya da nodüller üzerinde ağrısız püstül kümeleri görülebilir ve bu lezyonlar septik emboli kaynaklıdır (286). Bu lezyonlar konjenital kandidiyazisle eş zamanlı ve ilişkili olabilir.

2.8.5.3.2.2 Kateter İlişkili Enfeksiyonlar

Yedi günden daha uzun kalıcı kateteri olan yenidoğanlar, kateter ilişkili *Candida* enfeksiyonları açısından risk altındadır (103). Enfekte kateterler dissemine kandidiyazis için major risk faktörleridir.

Dissemine olmayan kateter ilişkili enfeksiyon geçiren infantlarda, multiorgan yetmezliği olmadan, sepsisin spesifik olmayan semptomları görülebilir (vucüt sıcaklığında instabilite, beslenme intoleransı, apne, hiperglisemi gibi) (275). Trombositopeni yaygın bir bulgudur. Enfekte bir trombüs ya da fungus topu kateterin şeklini alabilir, trombositlerle birleşerek septik embolilere neden olabilir.

2.8.5.3.2.3 Neonatal İdrar Yolu Enfeksiyonu

Yenidoğan yoğun bakımda yatan hastalarda *Candida* idrar yolu enfeksiyonunun yaygın bir nedenidir. Bir vaka serisinde 57 tane infant değerlendirilmiş ve 60 tane idrar yolu enfeksiyonu raporlanmış, *Candida* bu 60 enfeksiyonun 25'inden sorumlu olduğu görülmüştür (226).

Yenidoğanlarda *Candida*'ya bağlı üriner sistem enfeksiyonlarının klinik aralığı sistitten renal parankimal hastalığa, hatta kandidemiye kadar geniş olabilir. Klinik bulgular spesifik değildir ve apne, bradikardi, glukoz intoleransı, idrar çıkışında azalma şeklinde olabilir. bazı olgularda spesifik böbrek veya üriner sistem semptomları (üriner obstrüksiyon, hipertansiyon veya akut böbrek hasarı gibi) saptanmıştır (287-289).

Vaka serilerinde, kandidemili yenidoğanlarda renal tutulum oranı %5 ile 33 arasındadır (269, 282, 290). Bir vaka serisinde yenidoğan yoğun bakımda yatan kandidal üriner sistem enfeksiyonlu 25 hastanın %50'sinde kandidemi saptanmıştır (275).

Candida üriner sistem enfeksiyonu için risk faktörleri renal ve üriner konjenital anomaliler, obstrüksiyon, üriner staz ve kalıcı mesane kateteridir (91, 93, 290).

Candida üriner sistem enfeksiyonu tanısı temel olarak pozitif idrar kültürü ile konulur. Suprapubik aspirasyonla toplanan >1000 koloni form unite /ml (CFU/ml) ya da kateterle >10000 CFU/ml *Candida* üremesi saptanması üriner sistem kandidiyazisi için tanı koydurucudur (91).

Candida üriner sistem enfeksiyonu tanısı almış infantlar altta yatan sistemik enfeksiyon açısından tetkik edilmelidir (291).

Böbrek ve mesane ultrasonografisi renal parankimal infiltrasyon, kalikseal miçetoma ya da fungus topu gibi fungal kitlelerin saptanması açısından önemli bir tetkiktir. Ayrıca renal ultrasonografi sayesinde böbrek ve üriner sistem konjenital anomalileri de saptanabilir (91, 93, 290).

Bir retrospektif derlemede, neonatal kandidemili hastalarda, *Candida* enfeksiyonu sırasında yapılan abdominal ultrasonografide renal anomaliler %5 (65 hastanın 3'ünde) saptanmıştır (282). Oligürili infantlarda yapılan ultrasonografide fungal kitleye bağlı obstrüksiyon gösterilmiştir (287, 288).

2.8.5.3.2.4 Neonatal Meningoensefalit

Santral sinir sistemi enfeksiyonları, *Candida*'nın hematogen yayılımının bir sonucudur ve genellikle menenjitte seyrederek. Daha az yaygın olarak beyin apseleri, ventrikülitler, vaskülitler ve subaraknoid boşlukta fungal kitleler şeklinde ortaya çıkabilir (292).

Candida santral sinir sistemi enfeksiyonu (SSS) subakut, ağrısız hastalıktan kardiyorespiratuvar instabilite ve multi organ yetmezliğine neden olabilen şiddetli hastalığa kadar geniş bir aralıkta görülebileceğinden, ancak şüphe varlığında tanı insidansı yüksek bir klinik durumdur (93, 105).

Klinik işaretler akut bakteriyel menenjitte benzerdir. Vücut sıcaklığında instabilite, irritabilite, zayıf beslenme veya kusma, solunum yetmezliği ve apne görülebilir. Bazı vakalarda, kranyal görüntülemelerde santral sinir sisteminde parankimal apseler görülerek tanı konulabilir (260).

Kandidemisi olan infantların yaklaşık %15'inde menenjit bulunur. Bu oran kandidemisi olan erişkinlerde görülen menenjit insidansından çok daha yüksektir (124). Başka bir çalışma geniş bir vaka serisi olarak yapılmış ve neonatal kandidiyazisi olan 106 vakanın 23'ünde *Candida* menenjiti olduğu (%22) görülmüştür (105). Bu gerçek, tanısal değerlendirme ve terapötik yaklaşımlar için çok önemlidir. SSS kandidiyazisi, meningoensefalit olarak tanımlanmaktadır, çünkü enfeksiyon, genellikle granülomlar, parankimal apseler ve vaskülit ile sonuçlanmaktadır. SSS'nin mantar apselerinin

mikroskobik boyutta olduğu ve bu nedenle ultrasonografi ile kolayca tespit edilemediği bildirilmiştir. Ayrıca, SSS enfeksiyonu varlığında BOS parametreleri normal olabilir.

SSS komplikasyonları arasında obstrüktif hidrosefali, serebral atrofi ve nörogelişimsel bozukluk sayılabilir (269). Preterm infantlarda invaziv mantar enfeksiyonu esnasında periventriküler beyaz cevhere zarar verebilecek sitokinlerin salınımının periventriküler lökomalazi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ve bununla ilgili çalışmalar mevcuttur (260).

2.8.5.3.2.5 Neonatal Endokardit ve Enfekte Vasküler Trombüs

Kandidemi tanılı tüm yenidoğalar altta yatan endokardit açısından ekokardiyografi ile tetkik edilmelidir (291).

Candida endokarditi, kandideminin yaygın bir komplikasyonudur. Kandidemisi olan 86 tane yenidoğanda yapılan bir retrospektif çalışmada, 72 tane infantın 11'inde (%15) ekokardiyografi ile trombüs veya vejetasyon saptanmıştır (282). *Candida* endokarditi, fungal sepsis vakalarının %5,5 - %15,2'sinde bildirilmiştir. Aynı çalışmada, beş günden daha fazla süredir devam eden fungemili yenidoğanlarda, kardiyak lezyonların renal veya oftalmik anomaliler kadar fazla görüldüğü belirtilmiştir. Yine bu çalışmada, SVK kullanımı ile endokardit gelişim riski arasında açısından ilişki saptanmamış olsa da, prematüre infantlarda yapılmış diğer çalışmalar, SVK kullanımının fungal endokardit riskini artırdığını göstermiştir (116, 293). Santral venöz kateterler, valvüler, endokardiyal ve endotel dokuda travmaya neden olarak endokardit ve enfekte vasküler trombüs riskini artırır.

Candida endokarditinde, *C. albicans* ve *C. parapsilosis* için prevalans eşit olup tek başına kandidemi ile gelenlerden daha yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir (87, 282).

2.8.5.3.2.6 Yenidoğan Endoftalmiti ve Prematüre Retinopatisi

Candida endoftalmiti terimi, genellikle hem *Candida* koryoretiniti (vitroz inflamasyon olmadan ya da minimal inflamasyonla) hem de endoftalmiti (belirgin vitritle) için kullanılır, ancak doğru terminoloji oküler kandidiyazistir (275). Yine de *Candida* endoftalmiti terimi oftalmolojik literatürde daha yaygın olarak kullanılır.

Yenidoğanlarda, oküler tutulum *Candida*'nın göze hematojen yayılımı ile olur. Dissemine kandidiyazisli yenidoğanlardaki insidansı %6 ile 50 arasında değişkenlik göstermektedir (107, 282, 294). Bir vaka serisinde 86 tane kandidemili infant incelenmiş, 67 infantın 4'ünde (%6) indirek oftalmoskopik muayenede kandidal enfeksiyonun indüklediği retinal anormallikler saptanmıştır (275, 282).

Şüpheli ya da kanıtlanmış kandidemisi olan tüm yenidoğanlar indirek oftalmoskopik muayene ile taranmalıdır, çünkü etkilenmiş yenidoğanlar herhangi bir klinik semptom ve bulgu vermeyebilir. Eğer tedavi edilmezse, endoftalmit görme kaybına yol açabilir. Klasik endoftalmik bulgular retina üzerinde sınırları belli olmayan, lokalize, parlak, beyaz, infiltratif ve genellikle tümsek benzeri lezyonlar şeklindedir.

Retinal apseler veya koryoretinit bulunmasa da, kandideminin, prematüre retinopatisi (ROP) gösülme riskini ciddi düzeyde artırdığına dair çalışmalar mevcuttur (261, 282, 295-297). Aşırı düşük doğum ağırlıklı infantlar üzerinde yapılan bir çalışmada, kandidemi öyküsü olanların %33'ünde ROP gelişirken, bu oran kandidemisi olmayanlarda %10 kadar bildirilmiştir (298). Bir çalışmada gestasyon yaşına göre ROP muayenesinde fungal enfeksiyon ile ROP gelişimi arasında ilişki saptanmamış olmasına rağmen (298), başka birçok çalışmada kandidemi ile lazer müdahalesi gerektirecek düzeyde ROP arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir (295, 297, 299). Tüm bu verilere bakıldığında, kandidemisi olan preterm infantların, hangi gestasyon haftasında olursa olsun ciddi ve cerrahi ROP gelişmeden müdahale edilebilmesi için, bir oftalmolojist tarafından yakın şekilde izlenmesi gerektiği söylenebilir.

2.8.5.3.2.7 Diğer Fokal Enfeksiyonlar

Diğer fokal enfeksiyonlar peritonit ve osteoartiküler *Candida* enfeksiyonu olarak gruplanabilir.

Peritonit: Birçok vaka raporu ve küçük vaka serisinde, *Candida* peritonitinin çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, nekrotizan enterokolit (NEK) ve gastrointestinal perforasyonla ilişkili olduğu belirtilmiştir (103, 300-302). Spontan intestinal perforasyon dissemine enfeksiyonla ilişkilidir. Bir vaka serisinde, spontan intestinal perforasyonu olan prematüreler

incelenmiş, etkilenmiş olan infantların %33'ünde kan, periton sıvısı, BOS veya idrardan *Candida* izole edilmiştir (300). Bu hastalara yapılan patolojik incelemede, mukozadaki fungal invazyona bağlı perforasyon dikkat çekici olarak görülmüştür.

Osteoartiküler enfeksiyonlar: Yenidoğanlarda, osteomyelit veya artrit nadir olarak görülür ve tipik olarak dissemine enfeksiyon sebebiyledir (100, 101, 303). *Candida* kaynaklı bu enfeksiyonların semptom ve bulguları bakteriyel septik artrit veya osteomyelitle benzerdir (şişlik ve hareket kısıtlılığı gibi).

Fungal enfeksiyonu bakteriyelden ayıran özellik, tanısında *Candida*'nın kemik iliği aspirasyonu veya sinoviyal sıvıdan başka kültürlerden de izole edilebilmesidir (275).

Amfoterisin B verildiğinde ve ilk pozitif kan kültüründen sonraki iki gün içinde SVK çıkarıldığında, end organ yayılımı ve mortalitede artış görülmemiştir (87, 282).

2.8.5.4 Tanı

Kan, idrar, BOS ve periton sıvısı veya diğer steril vücut sıvı kültürleri, İKE tanısı için en iyi yöntem olmaya devam etmektedir. Sepsis açısından kan, idrar ve BOS kültürlerinin yapılması çok önemlidir. Kandideminin tanısı konulmadan önce de metastatik enfeksiyonla end organ tutulumu gelişebilir. Bu nedenle, başlangıçta lomber ponksiyon, ekokardiyografi, abdominal ve kranial ultrasonografi taraması ve oftalmolojik muayene gerekir.

2.8.5.5 Tedavi ve Önleme

2.8.5.5.1 Amfoterisin B Preparatları

AmB-d 1 mg/kg, LFAmB de 5 mg/kg dozunda başlanmalıdır (304). Bir çalışmada 1 mg/kg AmB-d dozunun 34 vakada renal fonksiyonları etkilemediğini gösterilmiştir (167). Lipozomal AmB'nin renal geçişi daha az olduğundan renal parankimal hastalığı ve idrar kültürü üremesi olmayan hastalarda tercih edilmelidir. *Candida*'ya bağlı meningoensefalit

durumunda beyin dokusuna penetrasyonunun iyi olması nedeniyle AmB-d tercih edilebilir. Alternatif olarak LFAmB kullanılabilir.

2.8.5.5.2 Azoller

Flukonazol infantlarda kandidiyazis tedavisinde yaygın olarak kullanılır (305). *C. albicans* ve *C. parapsilosis* infantlarda en yaygın iki *Candida* türü olup bunlar flukonazole karşı duyarlıdır. Bununla birlikte, *C. glabrata* izolatlarının %50'si ve *C. krusei* izolatlarının tamamı, flukonazole karşı dirençlidir (306). İnfantlarda da büyük çocuklar ve yetişkinlerdekine benzer doz kullanılır, günde 12 mg/kg'lık doz gereklidir (307). Yükleme doz ile yapılması (25 mg/kg/doz) ile geleneksel dozaj şemasından daha erken kararlı durum konsantrasyonlarının elde edildiği gösterilmiştir (308). Vorikonazol, flukonazole göre daha geniş bir etki spektrumuna sahiptir. Flukonazole dirençli *C. glabrata* ve *C. krusei*'nin bazı izolatlarına karşı in vitro etkili olmakla beraber infantlarda vorikonazolün farmakokinetiği tanımlanmamıştır (309). *Candida*'ya bağlı neonatal meningoensefalit durumunda amfoterisin B sonrası ardışık tedavi olarak flukonazol duyarlı izolata sahip hastalara 12 mg/kg dozunda flukonazol tedavisi verilebilir.

2.8.5.5.3 Ekinokandinler

Ekinokandinler, tüm *Candida* türlerine karşı etkili olmasına rağmen, *C. parapsilosis*in mutant suşlarına karşı direnç sözkonusudur. Farmakokinetiği infantlarda en yaygın tanımlanmış ajan mikafungindir. Santral sinir sistemi enfeksiyonu olan infantlarda mikafungin tedavisi ile yeterli sistemik yanıt elde etmek için önerilen doz günde 10 mg/kg'dır (310). Bir farmakokinetik çalışmada, prematüre infantlarda mikafungin tedavisinin 15 mg/kg'a kadar iyi tolere edildiği bildirilmiştir (311). Yine de, neonatal kandidiyazis için başlangıç tedavisi olarak ekinokandinler önerilmez. Çünkü, hayvan modelleri beyin parankim penetrasyonunu gösterse de BOS'a geçiş ile ilgili şüpheler mevcuttur (189, 191).

2.8.5.5.4 Santral Venöz Kateterin Çıkarılması

Bazı çalışmalarda, venöz kateterin hızlı bir şekilde çıkarılmasının düşük mortalite oranları, kısa enfeksiyon süresi ve daha az oranda organ tutulumu ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (87, 282). Ulusal Çocuk Sağlığı

ve İnsan Gelişimi Enstitüsü Yenidoğan Araştırmaları venöz kateterin erken dönemde çıkarıldığında (<24 saat) mortalitenin kontrol grubuna göre %37'den %21'e kadar azaldığını göstermiştir (27).

2.8.5.5.5 Ampirik Antifungal Tedavi

Ampirik tedavinin değeri ve neonatal kandidiyazisin prognozuna olumlu katkısı araştırılmaya devam etmektedir. Bazı çalışmalar *Candida* sepsisi olan çok düşük doğum ağırlıklı infantlarda ampirik antifungal tedavinin mortalite oranlarını düşürdüğünü ve klinik sonuçları iyileştirdiğini göstermektedir (124, 312). Aşırı düşük doğum ağırlıklı 1500'den fazla bebeğin alındığı bir kohort çalışmada, kandidiyazis olan infantların sadece %29' unun ampirik antifungal tedavi aldığı görülmüştür (255). Ampirik antifungal tedavi başlanan bebeklerde SSS tutulumu olasılığı da göz önünde bulundurularak tedaviye en az üç hafta devam edilmelidir.

2.8.5.5.6 Antifungal Profilaksi

Şimdiye kadar yapılmış kanıta dayalı randomize kontrollü çalışmalar sonucunda İKE korunmasında antifungal profilaksi tek koruma yöntemidir. Profilaktik antifungal tedavinin yüksek riskli preterm infantlarda hem kolonizasyonu hem de İKE'yi azalttığı gösterilmiştir. Antifungal profilaksi yapılmadığı takdirde, aşırı düşük doğum ağırlıklı infantların %60'a yakın bir kısmında, doğumdan sonraki ilk 2-3 hafta içinde kolonizasyon gelişir (313).

Çok düşük doğum ağırlıklı infantlarda yapılan bir çalışmada, *Candida* kolonizasyonu olan infantlar, kolonizasyonu olmayanlarla kıyaslandığında invaziv hastalık oranı %8 olarak görülmüştür (314). Endotrakeal kolonizasyon invaziv hastalık gelişimi için altı kat artmış risk ile ilişkili bulunmuştur (315). Başka bir yenidoğan çalışmasında kandidanın her bir cilt bölgesinde kolonizasyonu, invaziv hastalık riskini üç kat arttırmaktadır (313).

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, bakteri florasını ortadan kaldırarak *Candida* kolonizasyonunu artırır (262). Gastrik asiditenin, üst gastrointestinal sistemde *Candida* büyümesini baskılayarak kandidiyazise karşı koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir. Histamin-2 (H2) - blokörleri

ve proton pompa inhibitörleri gibi anti asit ilaçlar, *Candida*'nın gastrointestinal sistemde çoğalmasını artırır (312).

Yapılan bir çalışmada plasebo veya kontrol grupları (%9.1) ile flukonazol profilaksisi alan gruplar (%1.3) karşılaştırıldığında İKE insidansı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (316). Profilaksideki en yüksek etkinlik; ≤ 1000 g ağırlığında ve gestasyon haftası ≤ 27 olan yenidoğanlarda doğumdan kısa bir süre sonra başladığında ve tüm yüksek riskli hastalara verildiğinde sağlanmıştır.

Flukonazol, doğumdan sonraki ilk 48-72 saat içinde, dört ile altı hafta boyunca haftada iki kez veya bebek intravenöz erişimi gerektirmeyene kadar 3 mg/kg dozda intravenöz olarak uygulanır (317).

Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği tüm preterm bebekler için rutin olarak antifungal profilaksi önermemektedir.

Antifungal profilaksi, sistemik mantar enfeksiyonu $>5-10\%$ gibi yüksek oranlarda olan yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde aşırı düşük doğum ağırlıklı bebekler (<1000 g) için önerilmektedir (191, 318).

Randomize çalışmalarda flukonazol ile tedavi edilen infantlarda önemli yan etki olmadığı bildirilmiştir. İnvaziv kandidiyazis profilaksisi diğer enfeksiyonların insidansında artışa yol açmamıştır. Nörogelişimsel durum ve hayatta kalanların yaşam kalitesi değerlendirilmiş ve flukonazol ile tedavi edilen grupta plaseboya göre farklılık saptanmamıştır(319). Duygusal veya davranış bozuklukları açısından farklılık izlenmemiştir.

Nistatin, prematüre infant profilaksisinde ilk çalışılan antifungal olup enteral veya oral yolla uygulanan ve emilmeyen bir ajandır. Yapılan çalışmalar, düşük enfeksiyon oranlarına sahip yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde bile profilaksinin yararlarını göstermiş, profilaksinin erken başladığı zaman (doğumdan sonra 72 saat içinde) daha etkili olduğunu saptamıştır. 1993 - 2006 yılları arasında Avustralya ve Yeni Zelanda'da çok merkezli preterm infantlarla yapılan gözlemsel bir çalışmada antifungal profilaksi almayanlarla, oral nistatin profilaksisi alanlar karşılaştırılmış, nistatin profilaksisi alan grupta 1500 g'dan ve 1000 g'dan daha az infantta *Candida* sepsisi veya menenjitte anlamlı bir azalma görülmüştür (318).

İngiltere’de yapılan ve gestasyon haftası 33 haftadan erken prematüre infantların kohort çalışmasında, profilaksinin İKE ve özellikle tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmada etkili olduğu kanıtlanmıştır (304).

Flukonazol ve nistatin profilaksisi karşılaştırılması ile ilgili hala net bir veri yoktur. Doğum ağırlığı 1500 g’dan az olan yenidoğanlarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, doğumdan sonraki bir hafta içinde tam enteral beslenmeye geçilene kadar verilen oral nistatin ve oral flukonazol profilaksisi karşılaştırılmıştır (320). Flukonazol profilaksisi alan 38 infantın 2’sinde (%5,3); nistatin profilaksisi alan 42 infantın 6’sında (%14.3) İKE gelişmiştir. Flukonazol profilaksisi alan grupta ölüm olmazken, nistatin alan grupta tüm nedenlere bağlı mortalite %7.5 olarak bulunmuştur. Mortalite nedeni olarak üç vakada NEK, bir vakada barsak perforasyonu ve iki vakada sepsis bulunmuştur. Altı ölümden sadece biri İKE nedeniyle gerçekleşmiştir. Hastaların üçte biri hemodinamik instabilite ya da gastrointestinal sorunlar nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Nistatinin oral süspansiyonu çok yüksek ozmolariteye sahiptir (300 mOsm/L). Hiperosmolar ilaç kullanımının NEK gelişimi ile ilişkisi endişe vericidir.

Tüm kanıtlarla değerlendirildiğinde, nistatinin yerine profilaksi ajanı olarak flukonazol kullanılması önerilmektedir. 1000 g’dan az infantlarda İKE’nin önlenmesinde flukonazolün haftada iki kez uygulanmasının nistatine göre daha etkili olduğu, 1000 g’dan az infantlarda bile güvenli olduğu, hatta hemodinamik instabilite veya gastrointestinal hastalık dahi kullanılabileceği önerilmektedir.

Mikonazol neonatal İKE’nin önlenmesinde alternatif bir diğer emilmeyen ajandır. Mikonazol’un kullanılabilirliği hakkında yapılan bir çalışmada, kandidanın rektal kolonizasyonunu azaltmakla beraber İKE gelişimini etkilemediği gösterilmiştir (321).

Neonatal invaziv kandidiyazis için enfeksiyon kontrol önlemleri:

1. Annede vajinal kandidiyazisin doğum öncesi tanı ve tedavisi

Erken doğum ya da uzamış membran rüptürü ile komplike olan gebeliklerde, vajinal kandidiyazisin taranması ve tedavisi, yenidoğanda kolonizasyon ve ardından gelişebilecek olan enfeksiyonun önlenmesinde faydalıdır (104, 322).

2. İlaç ve besleme yönetimi

İlaç kullanımını azaltan uygulamalar İKE riskinin önlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Geniş spektrumlu antibiyotikler (3. veya 4. jenerasyon sefalosporinler veya karbapenemler), gastrik asit inhibitörleri (H2 blokerleri ve proton pompası inhibitörleri) ve postnatal deksametazon kullanımı İKE riskini arttırmaktadır (316). Yapılan randomize çalışmada ≤ 1000 gr yenidoğanlarda verilen postnatal hidrokortizonun İKE oranında değişiklik oluşturmadığı tespit edilmiştir. Hem hidrokortizon ile tedavi edilen grupta hem de plasebo grubunda *Candida* üremesi %10 olarak görülmüştür. Erken besleme protokollerinin uygulanması ve anne sütü ile beslenmeye teşvik İKE riskinde azalmaya yardımcı olabilir.

3. Kateter ile ilişkili septisemi

Birçok çalışmada santral venöz kateter yerleştirilmesi ve yönetimi için standart protokollerin uygulanmasında steril uygulamalara, umbilikal kord bakımına dikkat edilmesi ve ilaçların intravenöz inokülasyona yer vermeden kullanılmasının, septisemilerin, özellikle *Candida* ile ilgili septisemilerin azaltılmasına katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (15).

4. Laktoferrin

Randomize kontrollü bir çalışmada sığır laktoferrini <1500 gr infantlarda kullanıldığında, geç başlangıçlı sepsis ve invaziv fungal enfeksiyon insidansının plasebo ile tedavi edilen hastalara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir (323). Her grupta sadece 750 gr ağırlığında olan 9 -18 arasında infant olması bu çalışmanın kısıtlılığı olarak bildirilmiştir. Bu nedenle çalışmanın aşırı düşük doğum ağırlıklı infantlarda da yapılması gerekmektedir.

2.8.5.6 Klinik Sonuçlar

2.8.5.6.1 Nörogelişimsel Bozukluk

İnvaziv kandidiyazis, fungal menenjit gelişme dahi ciddi nörogelişimsel bozukluğa yol açabilir. Çoğu çalışmada nörogelişimsel bozukluğun değerlendirilmesinde, düşük zihinsel ve motor gelişimi ölçen Bayley Ölçeği II kullanılmıştır. Bu ölçekte serebral palsy, sağırılık ve körlük parametreleri

Yapılan bir çalışmada İKE gelişen infantlarda nörogelişimsel bozukluk insidansı %57 olup aşırı düşük doğum ağırlıklı infantlarda bu oran %29 olarak saptanmıştır (324). Nörogelişimsel bozukluk insidansının *Candida* menenjitli hastalarda da benzer (%53) olduğu görülmüştür. *Candida* ile enfekte hastaların %41'ı ve kontrollerin %65'i nörolojik gelişim açısından normal saptanmıştır. Periventriküler lökomalazi sıklığı İKE'li hastalarda artmış olarak bulunmuşsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Bu çalışmada nörogelişimsel sonuçlar, antifungal tedavinin başlangıç zamanlaması ile ilişkili bulunmuştur. Antifungal tedaviye kan kültürü alındıktan sonra geç başlananlarda ciddi nörolojik bulgu ve mortalite görülme olasılığının anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir.

2.8.5.6.2 Mortalite

İnvaziv kandidiyazisi olan aşırı düşük doğum ağırlıklı infantlarda mortalite oranları yüksektir. Çok merkezli bir çalışmada, <1000 gr yenidoğanlarda, mortalite oranı İKE olanlarda %34 iken, olmayanlarda %14 olarak bulunmuştur (255). Tüm nedenlere bağlı mortalite oranları kandidemili infantlarda %28, *Candidaya* bağlı idrar yolu enfeksiyonu olanlarda %26, diğer steril bölge enfeksiyonları (menenjit ve peritonit) olanlarda %50, iki veya daha fazla kültür alınan yerlerde (kan+idrar veya idrar+BOS) enfeksiyon varlığında ise bu oran %57 saptanmıştır.

<1000 gr infantlar, >1000 g üstü veya matür infantlara göre İKE için daha büyük risk altındadırlar. Yapılan bir analize göre 1000 gr altındaki infantlarda tüm nedenlere bağlı ölüm oranı %26 olup kandidiyazis olmayan infantlarda %13 olduğu görülmüştür. 1000 gr üzerinde doğan infantlarda ise genel ölüm oranı %2 iken İKE gelişmeyenlerde bu oranın %0,4 olduğu bildirilmiştir (325).

Mortalitenin sorumlusunun *Candida* olup olmadığının belirlenmesi çok zordur. Çalışmalar arası farklılıklar mevcuttur. Mortaliteden sorumlu olarak *Candida*'nın gösterildiği yayınlardaki oranlar çalışma tipine göre farklılık göstermektedir.

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 HASTA SEÇİMİ VE TANIMLAR

Çalışma için etik kurul onayı 27.02.2019 tarihinde alındı. Çalışmaya İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2017- Aralık 2018 tarihleri arasında yatırılarak izlenen ve steril alan vücut kültürlerinde *Candida* spp. Üremesi saptanan pediatrik hastalar dahil edildi.

Hastalar geriye dönük olarak mikrobiyoloji laboratuvar kayıtlarından belirlendi. Hastaların demografik özellikleri, primer tanısı, kandida enfeksiyonu açısından risk faktörleri epikriz dosyalarından kaydedildi. Hastaların yoğun bakım veya hastanede yatış süresi, cerrahi müdahale ve abdominal cerrahi varlığı, *Candida* kolonizasyonu varlığı, immün yetersizlik durumu, travma, diyabet veya hiperglisemi, kronik akciğer hastalığı, kalp yetmezliği, kronik renal yetmezlik, kronik hepatik yetmezlik, nörolojik hastalık, hematolojik malignite veya solid tümör varlığı, kalıcı üriner kateter, santral venöz kateter (SVK), mekanik ventilator varlığı ve ventilatörde kalma süresi, total parenteral nutrisyon (TPN) kullanımı ve süresi, enteral beslenme durumu, kortikosteroid kullanma durumu ve süresi, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve süresi, renal replasman tedavi alma durumu, sitotoksik kemoterapi alma durumu ve süresi, hastanede çoklu yatış öyküsü (son 3 ay içerisinde) ve eksitus durumu klinik öykü ile beraber değerlendirildi.

Candida izolasyonu esnasında izole edilen *Candida* suşu, *Candida* suşunun izole edildiği alan ve üreme sayısı, hastanede yatış süresi ve hastanın prognozu hasta dosyalarından kaydedildi.

İnvaziv kandida enfeksiyonu (İKE), steril vücut bölgelerinde *Candida* spp. üremesi olarak tanımlandı. Nozokomiyal enfeksiyon hastaneye yatışı takiben ≥ 48 saatte İKE ortaya çıkması olarak tanımlandı. *Candida* enfeksiyonu öncesinde iki hafta immunsupresif ilaç kullanımı (sistemik kortikosteroid tedavisi, kemoterapi, transplantasyon sonrası immun supresif ajan kullanımı) değerlendirildi.

Santral venöz kateter, umbilikal veya üriner kateter invaziv enfeksiyondan önce en az yedi gün içinde varsa değerlendirildi. Hastaların kandida enfeksiyonundan üç ay öncesinde hospitalizasyon öyküleri değerlendirildi. Hastanın eksitus durumu *Candida* izolasyonu sonrası 30 gün içerisindeki eksitus olarak değerlendirildi. Prematürite gestasyonel yaşın < 37 hafta olması olarak tanımlandı.

Kandidemi, kandan herhangi bir *Candida* türünün izolasyonu olarak tanımlandı. Santral venöz kateteri olan ve tanımlanmış enfeksiyon odağı olmayan hastanın herhangi bir kan kültüründen veya kateter ucu kültüründen *Candida* spp. izolasyonu kateter ilişkili kandidemi olarak değerlendirildi. Pozitif kan kültürü esnasında total kateterli gün sayısı kateter günü olarak belirtildi.

Ampirik tedavi pozitif kültür sonucundan önce antifungal ajan başlanması, antifungal profilaksi kültür alınmadan 24 saat ve öncesinde sistemik antifungal tedavinin alınması olarak tanımlandı. Başlangıç tedavisi, kültür alınma zamanı ile antifungal tedavinin başlanması arasında 72 saatten uzun süre geçmiş ise yetersiz olarak kabul edildi.

3.2 KANDİDA TÜRLERİNİN İDENTİFİKASYONU

Hastadan alınan kan ve diğer steril vücut sıvısı (BOS, plevra ve periton sıvıları) BACT/ALERT FA Plus (Biomerieux, France), şişelerine konularak BACT/ALERT 3D otomatize kan kültürü sisteminde inkübe edildi. Cihazın pozitif sinyal verdiği şişeler Kanlı, Çikolatamsı ve Eozin Metilen Blue besiyerlerine (Biomerieux) ekilerek inkübe edilmek üzere etüve kaldırıldı. Takipleri sırasında üreme görülen besiyerlerinde mantar üremesi görülenler, mantarın identifikasyonunun yapılması amacıyla Merkez

laboratuvarı mikoloji birimine gönderildi ve burada Vitek MS (Biomerieux, France) ile tür düzeyinde tanımlaması yapıldı.

İdrar örnekleri ise ilk olarak Kanlı ve Kromojenik (Biomerieux) besiyerlerine ekildi. 16-24 saat inkübasyon sonrasında üreyen koloniler tanımlama yapılmak üzere Merkez laboratuvara gönderilerek Vitek MS ile cins ve tür tayini yapıldı.

3.3 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmaya 56 erkek (%49,56) ve 57 kız (%50,44) olmak üzere toplam 113 kişi katıldı.

Verilerin analizinde SPSS versiyon 15.0 programından yararlanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca değerler kullanılmıştır. 2x2 gözlerde Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Hastaların sağ kalımlarında tekli değişkenlerde Kaplan Meier analizi kullanılmıştır. Risk faktörlerinin sayısındaki değişimin mortaliteyi etkileme oranı regresyon analizi ile incelenmiştir. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

BULGULAR

4.1 DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Ocak 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında 113 hastadaki *Candida* üremeleri tespit edildi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1’de, altta yatan tanıları Tablo 4.2’de ve yattıkları servisler Tablo 4.3’te sıralanmıştır.

Tablo 4.1: Hastaların demografik özellikleri

		Sayı (%)
Medyan Yaş (ay)		24
Minimum-Maksimum Yaş (ay)		0,17-214
Cinsiyet	Kız	57(%50,5)
	Erkek	56(%49,5)
Hastanede Yatış Süresi Medyan (gün)		29

Tablo 4.2: Hastaların altta yatan tanıları

Altta Yatan Hastalık	Sayı(%)
<i>Pnömoni</i>	15(%13,2)
<i>Nörolojik Hastalık</i>	13(%11,5)
<i>Abdominal Cerrahi Patoloji</i>	10(%8,8)
<i>Prematürite</i>	10(%8,8)
<i>Diğer*</i>	10(%8,8)
<i>Hematolojik/Onkolojik Malignite</i>	9(%7,9)
<i>Sepsis</i>	9(%7,9)
<i>Primer İmmün Yetmezlik</i>	8(%7)
<i>Travma</i>	8(%7)
<i>Kardiyak Anomali</i>	4(%3,5)
<i>Multipl Konjenital Anomali</i>	4(%3,5)
<i>Nörometabolik Hastalık</i>	4(%3,5)
<i>Renal Anomali</i>	4(%3,5)
<i>Diabetes Mellitus Tip 1</i>	3(%2,6)
<i>Nefrotik Sendrom</i>	2(%1,8)
<i>Kistik Fibrozis</i>	1(%0,9)

* Romatolojik Hastalık, Ülseratif Kolit, Üriner Sistem Enfeksiyonu

Tablo 4.3: Hastaların yattıkları servislerin dağılımı

Yattığı Servis	Sayı(%)
Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi	50(%44,2)
Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi	17(%15,0)
Büyük Çocuk Servisi	16(%14,1)
Çocuk Nefrolojisi Servisi	8(%7)
Süt Çocuğu Servisi	7(%6,1)
Çocuk Cerrahi Servisi	5(%4,4)
Çocuk Enfeksiyon Servisi	4(%3,5)
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Servisi	3(%2,6)
Çocuk Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi	2(%1,7)
Çocuk Göğüs Hastalıkları Servisi	1(%0,9)

Candida enfeksiyonlu hastaların medyan yaşı 24 ay idi (0,17-218 ay). Çalışmaya alınan hastaların 57'si (%50,5) kız, 56'sı (%49,5) erkekti. Hastaların çoğunluğu yoğun bakım servislerinde yatmaktaydı. Hastaların 17'sinde (%15,04) yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YDYBÜ), 50'sinde (%44,25) çocuk yoğun bakım ünitesi (ÇYBÜ), 2'sinde (%1,77) cerrahi yoğun bakım ünitesi (CER YBÜ) ve 44'ünde (%38,9) servis yatışı mevcuttu. Hastaların 15'i (%13,2) pnömöni, 13'ü (%11,5) nörolojik hastalık, 10'u (%8,8) prematürite ve 10'u (%8,8) abdominal cerrahi patoloji tanılı idi. Hastanede yatış medyan değeri 29 gündü.

4.2 KANDİDA ENFEKSİYONU İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Hastalar risk faktörleri açısından incelendi. Hastaların 103 (%91,1) tanesinde en az bir risk faktörü mevcuttu. Altta yatan hastalık 103 (%91,1) hastada en sık karşılaşılan risk faktörü idi. Takibinde, *Candida* enfeksiyonu öncesinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı 100 (%88,5), kalıcı üriner kateter 87 (%76,9), santral venöz kateter 75 (%66,3), mekanik ventilatör varlığı 58 (%51,3) ve total parenteral beslenme 55 (%48,6) hastada mevcuttu. Hastaların medyan yatış günü 29 gün (0-285 gün) idi. Hastaların mekanik ventilatörde kalma medyan değeri 18.5 gün, TPN alma günü medyan değeri 15 gündü.

Tablo 4.4'te kültür pozitif *Candida* enfeksiyonları için risk faktörlerinin dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.4: Kültür pozitif *Candida* enfeksiyonlarında risk faktörlerinin dağılımı (n=113)

Risk Faktörleri	Sayı(%)
Altta yatan hastalık	103(%91,1)
Geniş spektrumlu antibiyotik	100(%88,5)
Kalıcı üriner kateter	87(%76,9)
Ampirik antifungal kullanımı	78(%69,0)
Santral venöz kateter	75(%66,3)
Mekanik ventilasyon	58(%51,3)
Total parenteral nutrisyon	55(%48,6)
Cerrahi müdahale	49(%43,3)
Nörolojik bozukluk	45(%39,8)
Kortikosteroid kullanımı	40(%35,4)
Çoklu yatış	24(%21,2)
İmmun yetmezlik	23(%20,3)
Kronik Böbrek Yetmezliği	20(%17,7)
Kronik Akciğer Hastalığı	21(%18,5)
Renal replasman tedavisi	17(%15,0)
Kalp Yetmezliği	15(%13,2)
<i>Candida</i> kolonizasyonu	12(%10,6)
Kemoterapi	9(%7,9)
Hematolojik malignite/Solid tümör	9(%7,9)
Travma	8(%7)
Diyabet	5(%4,4)

63 hastada (%55,75) *C. albicans*, 15'er hastada (%13,27) *C. glabrata* ve *C. parapsilosis*, 14 hastada (%12,39) *C. tropicalis*, 7 hastada (%6,19) *C. kefyr*, 3 hastada (%2,65) *C. krusei* ve 1'er hastada (%0,88) *C. guilliermondii*, *C. lipolytica*, *C. lusitaniae* olduğu görülmüştür. Tablo 6'da *Candida* türlerinin dağılımları verilmiştir.

Tablo 4.5: *Candida* türlerinin dağılımları

<i>Candida</i> türü	n	%
<i>C. albicans</i>	63	55,75
<i>C. glabrata</i>	15	13,27
<i>C. parapsilosis</i>	15	13,27
<i>C. tropicalis</i>	14	12,39
<i>C. kefyr</i>	7	6,19
<i>C. krusei</i>	3	2,65
<i>C. guilliermondii</i>	1	0,88
<i>C. lipolytica</i>	1	0,88
<i>C. lusitaniae</i>	1	0,88

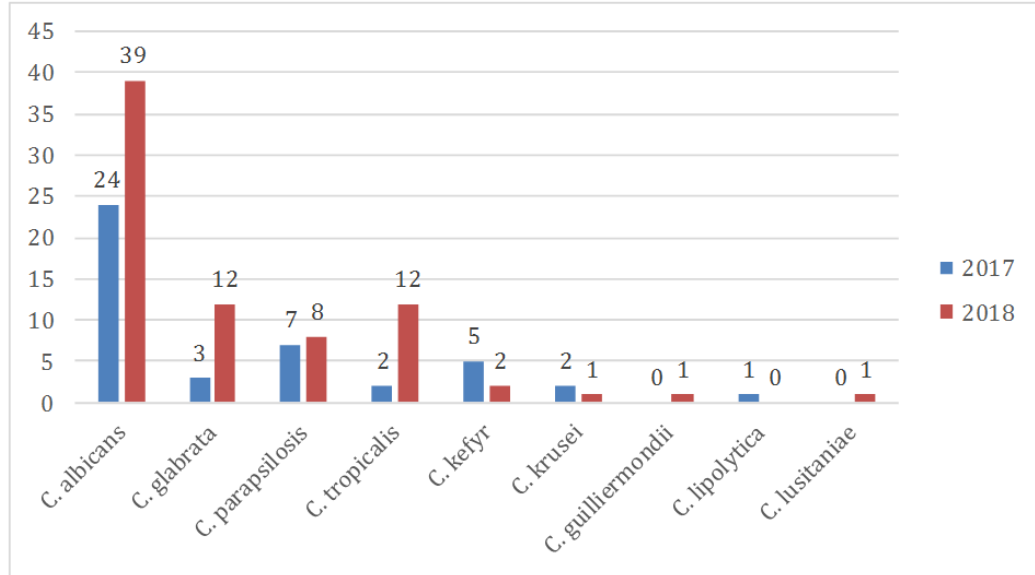
Bulgular

Kültür pozitif *Candida* üremeleri değerlendirildiğinde, 2017 yılında *Candida* enfeksiyonlu hasta sayısı 41 (%36,3) iken 2018 yılında sayı artarak 72 (%63,7) olmuştur.

Candida türlerinin 2017 ve 2018 yıllarındaki dağılımları incelendiğinde ise her iki yıl için en sık üreme olan *Candida* türü *C. albicans* olmuştur. *C. glabrata* ve *C. tropicalis* görülme sıklığı ise bu iki yıl arasında belirgin artış göstermiştir. Tablo 4.6'da *Candida* türlerinin 2017 ve 2018 yılı için dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.6: *Candida* türlerinin 2017 ve 2018 yılları içindeki dağılımı

<i>Candida</i> türü	Yıl	
	2017	2018
<i>C. albicans</i>	24	39
<i>C. glabrata</i>	3	12
<i>C. parapsilosis</i>	7	8
<i>C. tropicalis</i>	2	12
<i>C. kefyr</i>	5	2
<i>C. krusei</i>	2	1
<i>C. guilliermondii</i>		1
<i>C. lipolytica</i>	1	
<i>C. lusitaniae</i>		1



Şekil 4.1: *Candida* türlerinin yıllara göre dağılım grafiği

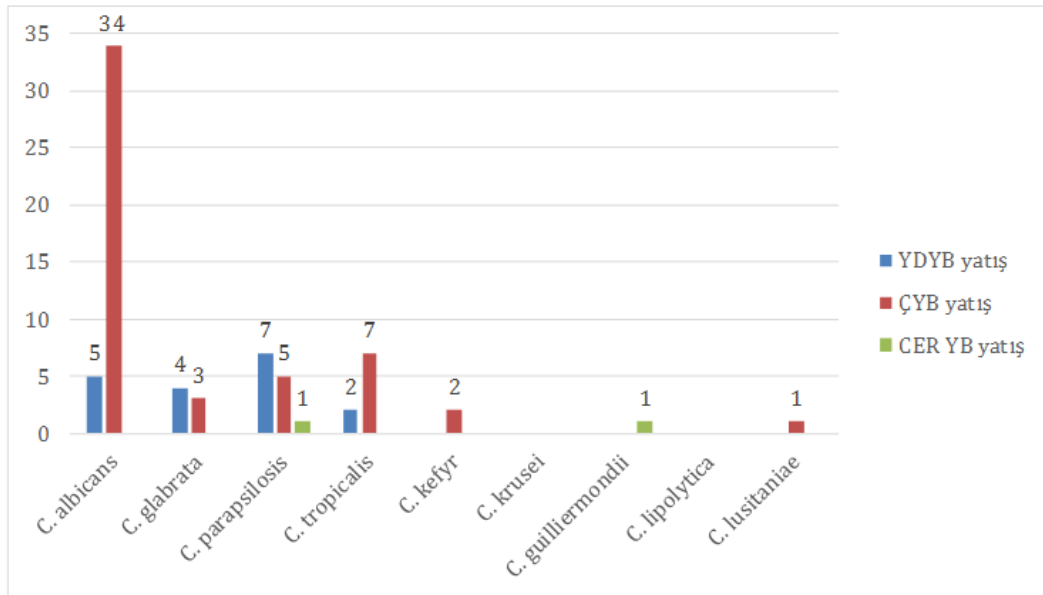
Yoğun bakım yatışlarına göre *Candida* tür dağılımı incelendiğinde YDYBÜ yatışı olan 5 hastada *C. albicans*, 4 hastada *C. glabrata*, 7 hastada *C.*

parapsilosis ve 2 hastada *C. tropicalis* vardır. ÇYBÜ yatışı olan 34 hastada *C. albicans* en çok üreyen türdür. 3 hastada *C. glabrata*, 5 hastada *C. parapsilosis*, 7 hastada *C. tropicalis*, 2 hastada *C. kefyır* ve 1 hastada *C. lusitaniae* vardır. CER YBÜ yatışı olan 1 hastada *C. parapsilosis* ve 1 hastada *C. guilliermondii* vardır. Yoğun bakım yatışlarına göre *Candida* spp. üreme dağılımları Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7: Yoğun bakım yatışlarına göre *Candida* spp. üreme dağılımları

<i>Candida</i> türü	YDYBÜ yatışı	ÇYBÜ yatışı	CER YBÜ yatışı
<i>C. albicans</i>	5	34	
<i>C. glabrata</i>	4	3	
<i>C. parapsilosis</i>	7	5	1
<i>C. tropicalis</i>	2	7	
<i>C. kefyır</i>		2	
<i>C. krusei</i>			
<i>C. guilliermondii</i>			1
<i>C. lipolytica</i>			
<i>C. lusitaniae</i>		1	
Toplam	18 (15,92)	52 (46,01)	2 (1,77)

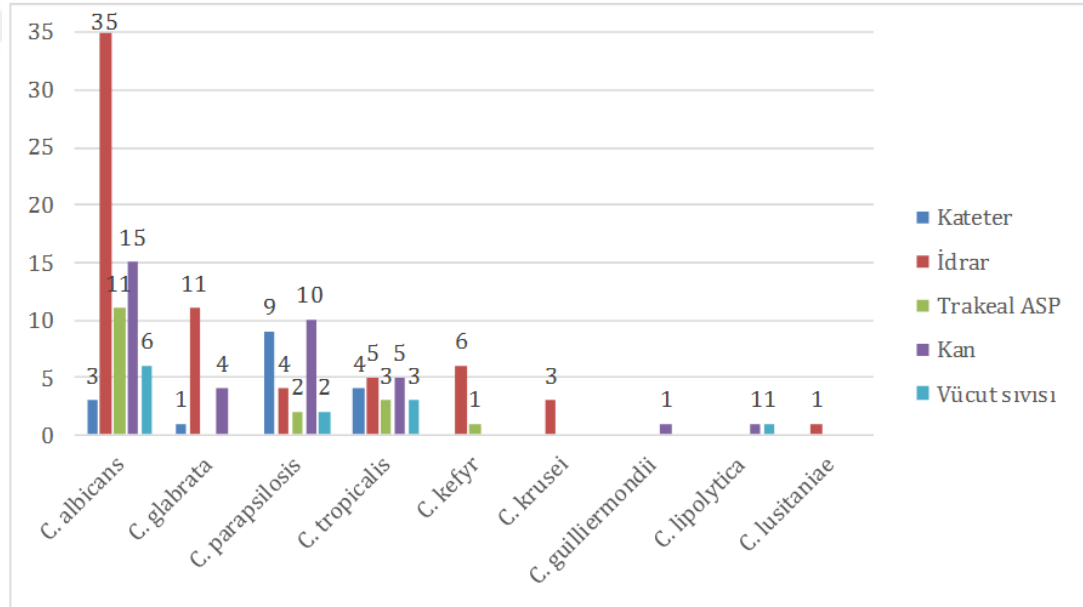
Tablo 4.7’de görüldüğü üzere, YDYBÜ’de yatan hastalarda *C. parapsilosis* ve ÇYBÜ’de *C. albicans* en çok görülen türler olmuştur.



Şekil 4.2: *Candida* türlerinin yoğun bakım servislerine göre dağılım grafiği

Tablo 4.8: Kültür tiplerine göre *Candida* spp. dağılımları

<i>Candida</i> türü	Kateter	İdrar	Trakeal ASP	Kan	Vücut sıvısı
<i>C. albicans</i>	3	35	11	15	6
<i>C. glabrata</i>	1	11		4	
<i>C. parapsilosis</i>	9	4	2	10	2
<i>C. tropicalis</i>	4	5	3	5	3
<i>C. kefyr</i>		6	1		
<i>C. krusei</i>		3			
<i>C. guilliermondii</i>				1	
<i>C. lipolytica</i>				1	1
<i>C. lusitaniae</i>		1			

Şekil 4.3: *Candida* türlerinin örnek alınma bölgesine göre dağılım grafiği

Üredikleri vücut bölgeleri incelendiğinde en sık üreme idrar kültüründe olmuştur. İkinci sırada kan kültürü gelmektedir. Kateter kültürlerinden en çok izole edilen *Candida* türü *C. parapsilosis*'tir. Kan kültürlerinden en sık izole edilen *C. albicans*'i, *C. parapsilosis* takip etmektedir. (Tablo 9).

4.3 KLİNİK SONUÇLAR

Candida enfeksiyonu görülen 113 hastanın 18'inde (%15.9) mortalite görüldü. *C. albicans* üremesi olan 63 hastadan 10'u (%15,8)'i, *C.*

Bulgular

parapsilosis üremesi olan 15 hastadan 4'ü (%26), non albicans üremesi olan 42 hastanın 4'ü (%9,5) mortalite ile sonuçlandı.

Sağ kalanlar ve ölenler arasındaki demografik özellikler ve risk faktörlerinin karşılaştırılması Tablo 10 ve 11'de gösterilmiştir.

Tablo 4.9: Sağ kalanlar ve ölenler arasındaki demografik özellikler ve risk faktörleri karşılaştırılması

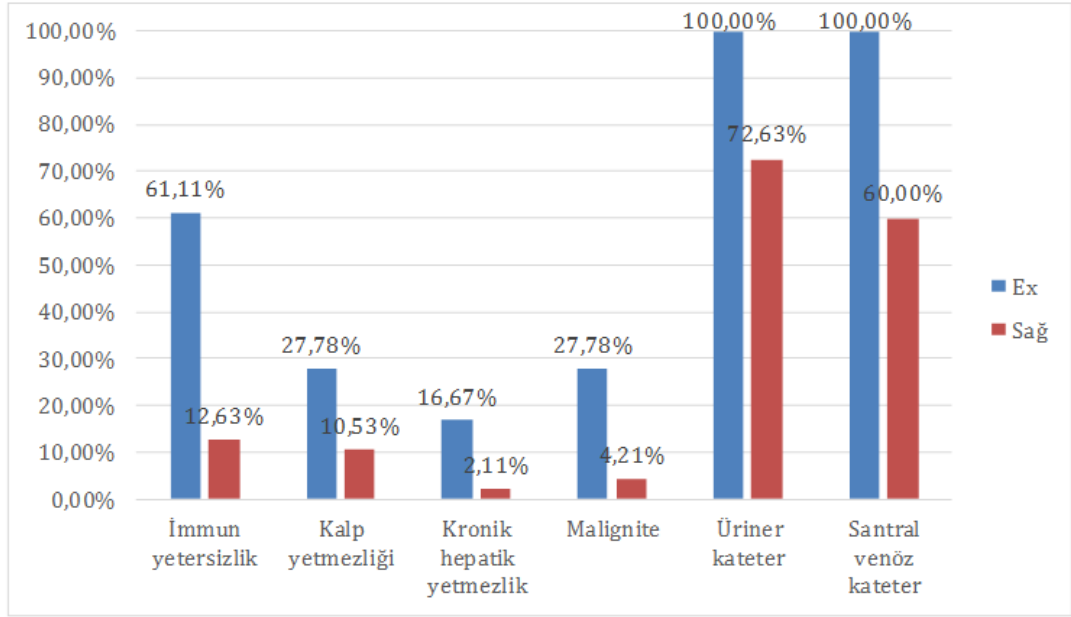
		Sağ kalan (n=95)	Ölen (n=18)	Toplam (n=113)	P
Cinsiyet	Kız	49	8	57	0,500
	Erkek	46	10	56	
Yaş (medyan-ay)		33,00	14,00	24,00	0,500
Hastanede yatış süresi (medyan-gün)		28,00	35,50	29,00	0,035**
Çoklu yatış		19	5	24	0,450
Prematürite		6	4	10	0,240
Cerrahi müdahale		39	10	49	0,250
<i>Candida</i> kolonizasyonu		8	4	12	0,080
İmmün yetmezlik		12	11	23	<0,001**
Travma		6	1	7	0,900
Diyabet		6	0	6	0,900
Kronik akciğer hastalığı		19	2	21	0,370
Kalp yetmezliği		10	5	15	0,040**
Kronik böbrek yetmezliği		18	2	20	0,420
Nörolojik bozukluk		38	7	45	0,9930
Malignite		4	5	9	0,001**
Üriner kateter		69	18	87	0,011**
Santral venöz kateter		57	18	75	0,001**
Mekanik ventilatör		46	12	58	0,150
Total parenteral beslenme		38	17	55	<0,001**
Kortikosteroid		30	10	40	0,051
Geniş spektrumlu antibiyotik		82	18	100	0,090
Antifungal tedavi kullanımı		64	14	78	0,380
Renal replasman tedavisi (Diyaliz)		11	6	17	0,018**
Kemoterapi		5	4	9	0,015**
<i>C. albicans</i> varlığı		53	10	63	0,985
<i>C. parapsilosis</i> varlığı		11	4	15	0,222
Yoğun bakımlarda yatış		56	13	69	0,528

** istatistiksel olarak anlamlı değer

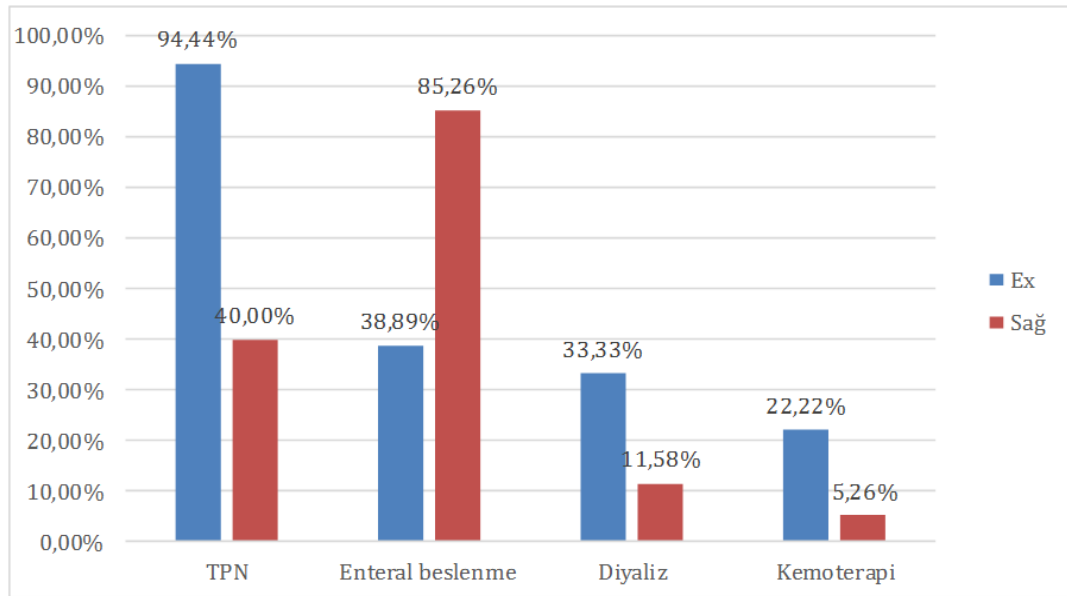
Bulgular

Tablo 4.9’da risk faktörleri ve mortalite ilişkisine bakıldığında; yatış süresinin uzunluğu ve mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmuş iken ($p<0,05$), yoğun bakım ve servis yatışlarının incelenmesinde, yoğun bakım yatışı olmasının mortalite ile ilişkisine dair anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,5$).

Santral venöz kateter, üriner kateter varlığı, kardiyak ve hepatik yetmezlik varlığı, immün yetmezlik ve hematolojik /onkolojik malignite varlığı ile mortalite arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p<0,05$). *Candida* türlerinden *C. albicans* ve *C.parapsilosis* için değerlendirildiğinde her ikisinin de mortalite üzerine anlamlı ilişkisi saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 4.4a



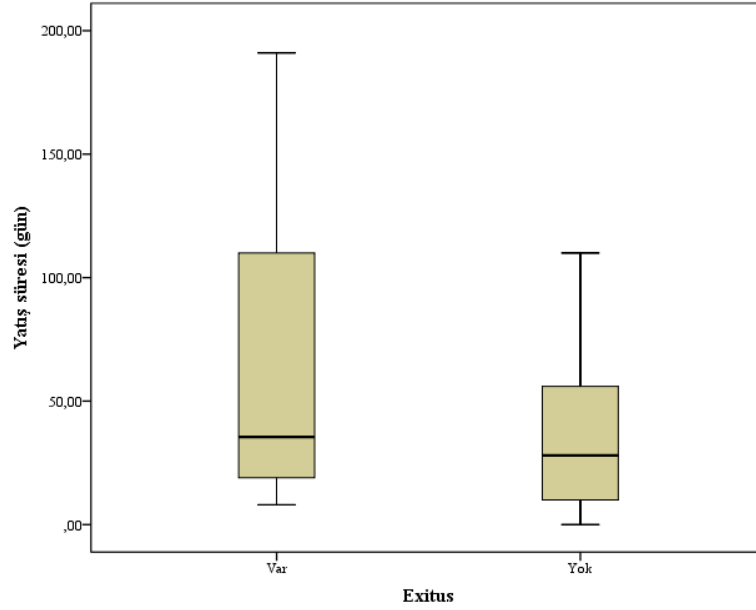
Şekil 4.4b

Şekil 4.4: Sağ kalanlar ve ölenler arasındaki demografik özellikler ve risk faktörleri karşılaştırılması

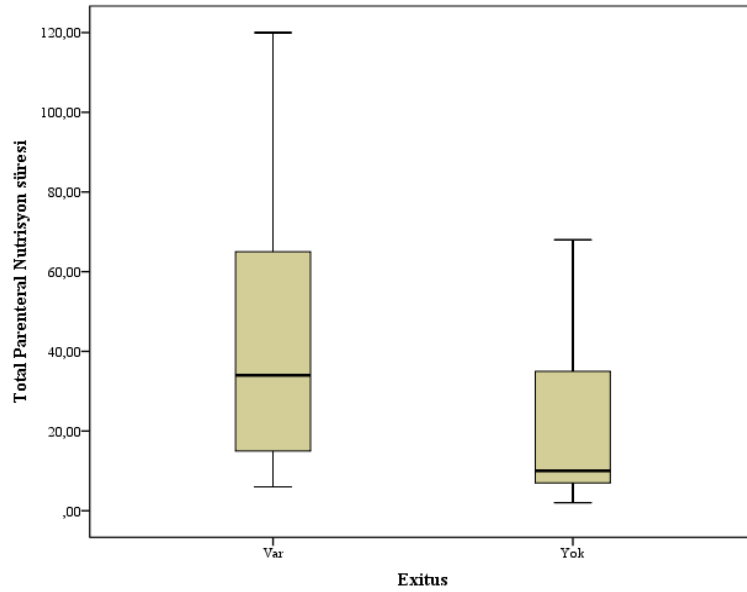
Hastaların yaş, yatış süreleri, mekanik ventilatörde kalma, TPN alma, kortikosteroid kullanma ve geniş spektrumlu antibiyotik ve antifungal tedavi alma, diyaliz ve kemoterapi sürelerinin mortalite ile ilişkisi

Bulgular

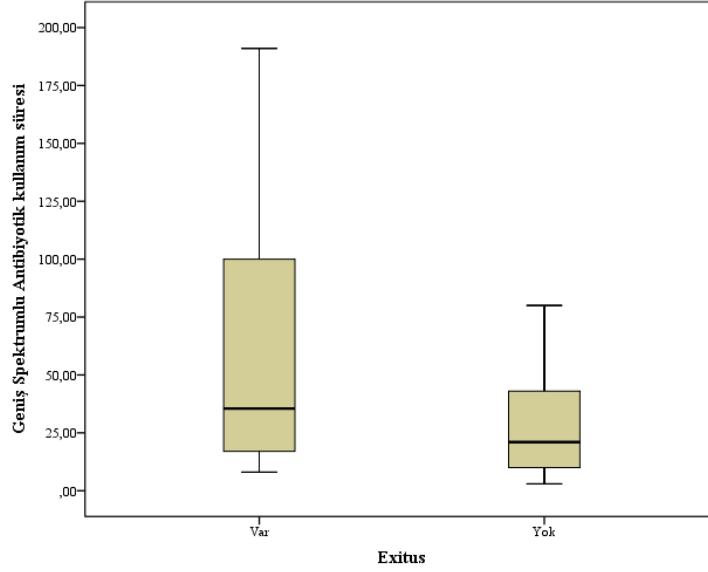
karşılaştırılmıştır. Buna göre ölen hastaların yatış süresi ($62,61 \pm 53,03$ gün) diğer hastalara göre ($40,33 \pm 45,85$ gün) daha uzundur ($p:0,035$). Aynı şekilde TPN alma süresi ($47,71 \pm 42,30$) diğer hastalara göre ($30,68 \pm 47,50$) daha uzundur ($p:0,015$) ve geniş spektrumlu antibiyotik alma süresi de ($56,67 \pm 52,84$) diğer hastalara göre ($34,38 \pm 40,30$) daha uzundur ($p:0,045$). Şekil 4.5, 4.6 ve 4.7’de grafikler gösterilmiştir.



Şekil 4.5: Yatış süresi ve mortalite arasındaki ilişki grafiği



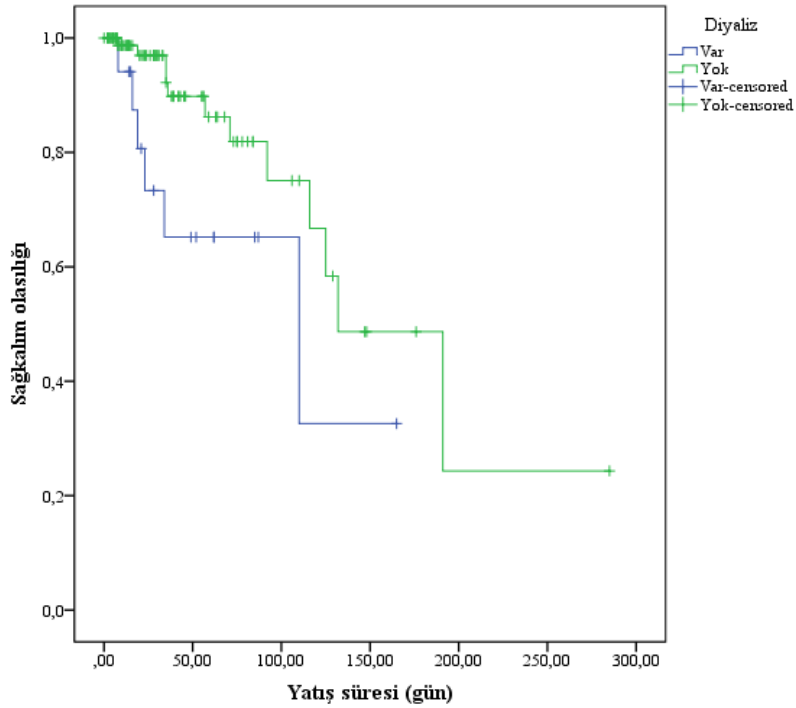
Şekil 4.6: Total parenteral nutrisyon (TPN) süresi ile mortalite arasındaki ilişki



Şekil 4.7: Geniş spektrumlu antibiyotik kullanım süresi ile mortalite arasındaki ilişki

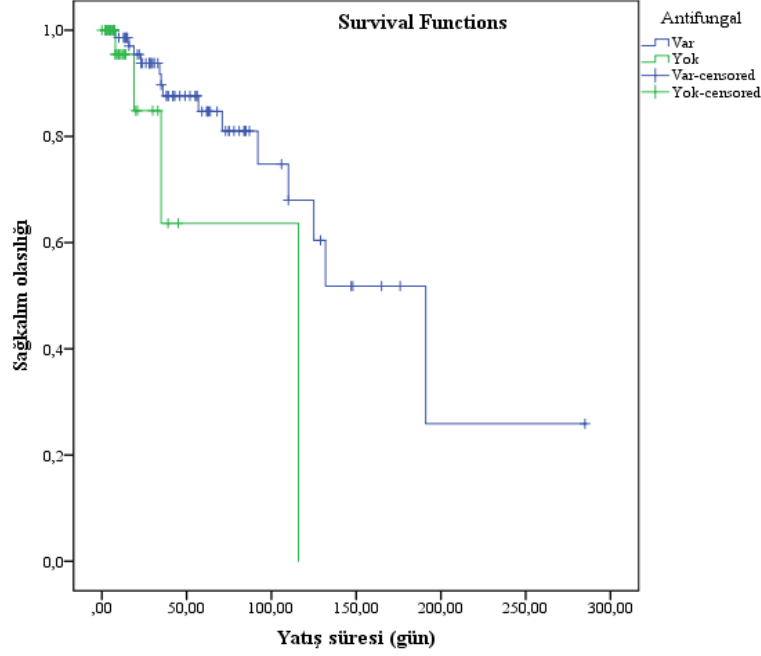
TPN'nin sağ kalıma etkisinin araştırılması sonucu anlamlı ilişki olmadığı gözlenmiştir ($p>0,5$)

Diyalizin sağ kalıma etkisinin araştırılması sonucu; diyaliz almayanlarda daha iyi bir sağ kalım etkisi olduğu görülmüştür ($p:0,036$).



Şekil 4.8: Diyalizin sağ kalıma etki grafiği

Antifungal tedavinin sağ kalıma etkisinin araştırılması sonucu; antifungal tedavi alanlarda daha iyi bir sağkalım etkisi olduğu görülmüştür (p: 0,038).



Şekil 4.9: Antifungal tedavinin sağ kalıma etki grafiği

Tablo 4.10'da, *C. albicans* ve non-*albicans* varlığına göre yaş, hastanede yatış ve risk faktörlerinin günleri karşılaştırılmıştır.

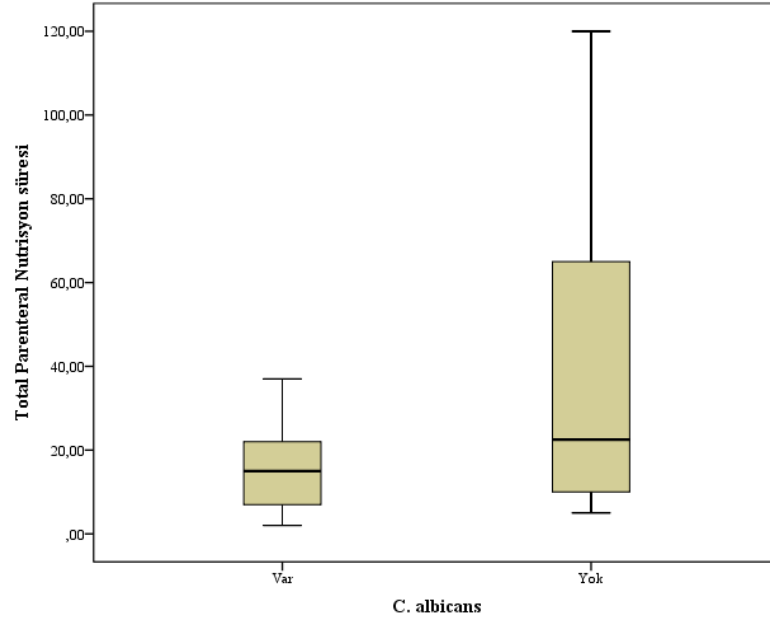
Tablo 4.10: *C. albicans* ve non-*albicans* türler için yaş, hastanede yatış ve risk faktörleri süreleri tablosu

	<i>C. albicans</i>			<i>C. non-albicans</i>			P
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Yaş (ay)	56,97	±65,15	24,00	71,03	±75,59	33,00	0,806
Yatış süresi (gün)	40,79	±47,76	29,00	47,76	±47,42	29,50	0,781
Mekanik Ventilatör süresi	28,15	±38,63	17,50	32,00	±28,78	22,50	0,492
TPN süresi	29,59	±48,67	15,00	43,04	±43,22	22,50	0,036**
Kortikosteroid süresi	18,50	±22,94	10,00	14,43	±13,27	11,50	0,920
Antibiyotik kullanım süresi	33,11	±44,56	21,00	46,64	±40,67	35,00	0,039**
Antifungal süresi	20,07	±30,00	14,00	24,71	±19,90	20,00	0,076
Diyaliz süresi	1,40	±1,26	1,00	1,57	±1,51	1,00	0,793
Kemoterapi süresi	35,57	±24,83	30,00	28,00	±9,90	28,00	0,766

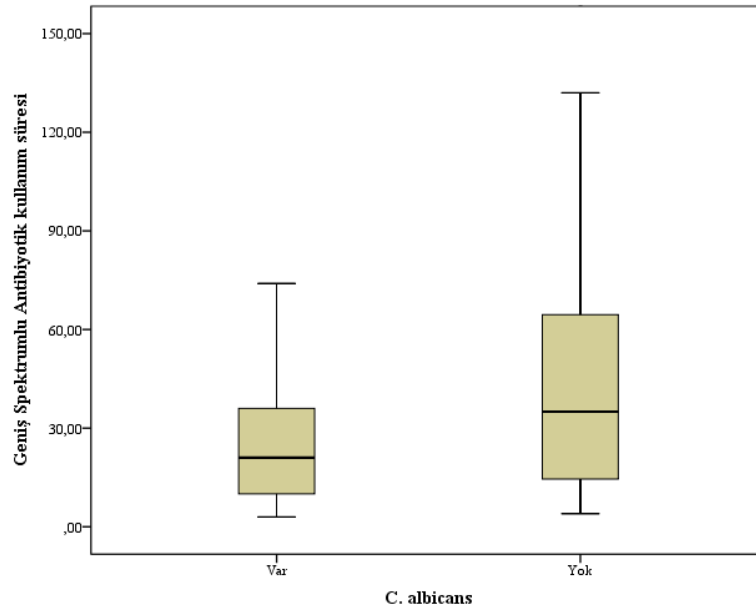
** istatistiksel olarak anlamlı değer

Bulgular

Tablo 4.10'a göre, *C. albicans* olan hastaların TPN süresi ($29,59 \pm 48,67$) non-*albicans* hastalara göre ($43,04 \pm 43,22$) daha kısadır ($p:0,036$). *C. albicans* olan hastaların antibiyotik kullanım süresi ($33,11 \pm 44,56$) diğer hastalara göre ($46,64 \pm 40,67$) daha kısadır ($p:0,039$).



Şekil 4.10: *C. albicans* ve non-*albicans* türler için TPN tedavisi süresi grafiği



Şekil 4.11: *C. albicans* ve non-*albicans* türler için geniş spektrumlu antibiyotik kullanım süresi grafiği

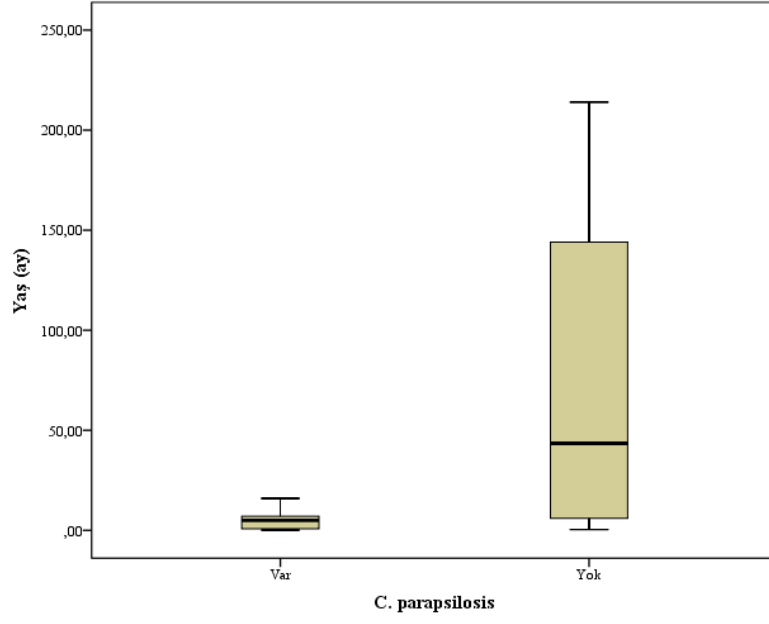
Tablo 4.11'de; *C. parapsilosis* ve *C. parapsilosis* dışı non-albicans türlerine göre yaş, hastanede yatış ve risk faktörlerinin süreleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.11: *C. parapsilosis* ve *C. parapsilosis* dışı non-albicans türler için yaş, hastanede yatış ve risk faktörleri süreleri tablosu

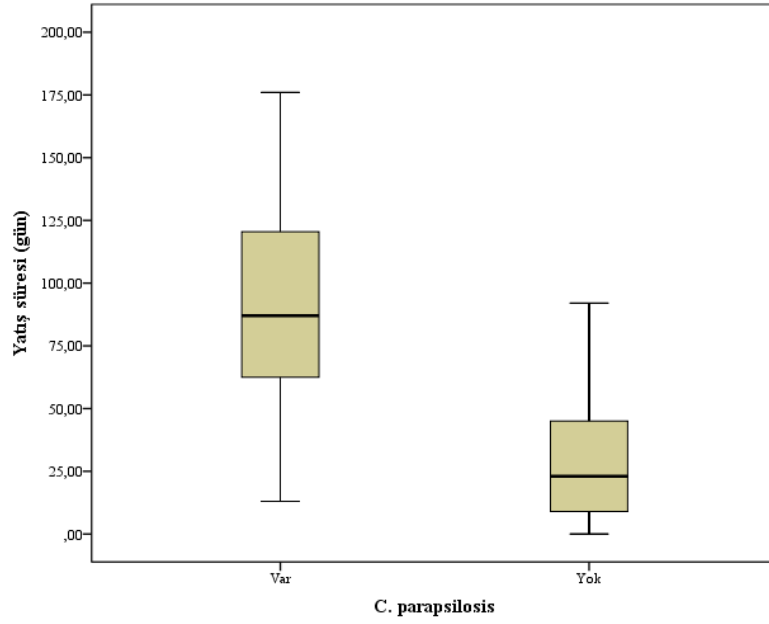
	<i>C. parapsilosis</i>			<i>C. parapsilosis</i> dışı non-albicanslar			P
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Yaş (ay)	12,32	±30,39	5,00	70,98	±71,15	43,50	<0,001**
Yatış süresi (gün)	90,67	±43,08	87,00	36,71	±44,15	23,00	<0,001**
Mekanik ventilatör süresi	48,78	±31,14	58,00	26,24	±34,43	17,00	0,032**
TPN süresi	52,93	±53,80	27,50	30,15	±42,56	15,00	0,185
Kortikosteoid süresi	14,43	±12,00	10,00	17,64	±21,42	10,00	0,788
Antibiyotik süresi	76,47	±43,60	63,00	31,67	±39,96	19,00	<0,001**
Antifungal süresi	33,15	±18,38	28,00	19,95	±26,74	14,00	<0,001**
Diyaliz süresi	3,00	±2,83	3,00	1,27	±1,03	1,00	0,083
Kemoterapi süresi	30,00	±	30,00	34,38	±23,51	31,50	1,000

** istatistiksel olarak anlamlı değer

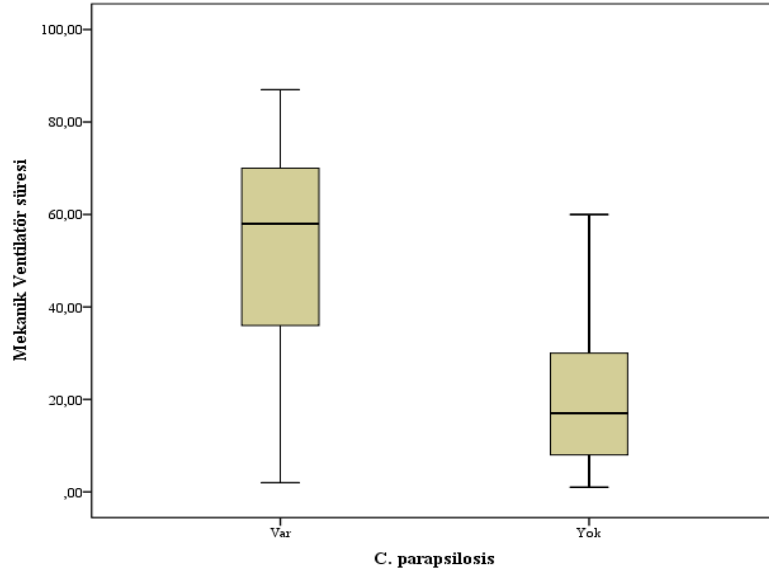
Tablo 4.11'e göre *C. parapsilosis* olan hastaların, *C. parapsilosis* dışı non-albicans türlerine göre yaşı daha küçüktür ($p < 0,001$). Ayrıca, hastanede yatış, mekanik ventilatörde kalma, antibiyotik ve antifungal süresi daha uzundur ($p < 0,005$). Anlamlı verilerin grafikleri Şekil 4.12, 4.13, 4.14, 4.15 ve 4.16'da sıralanmıştır.



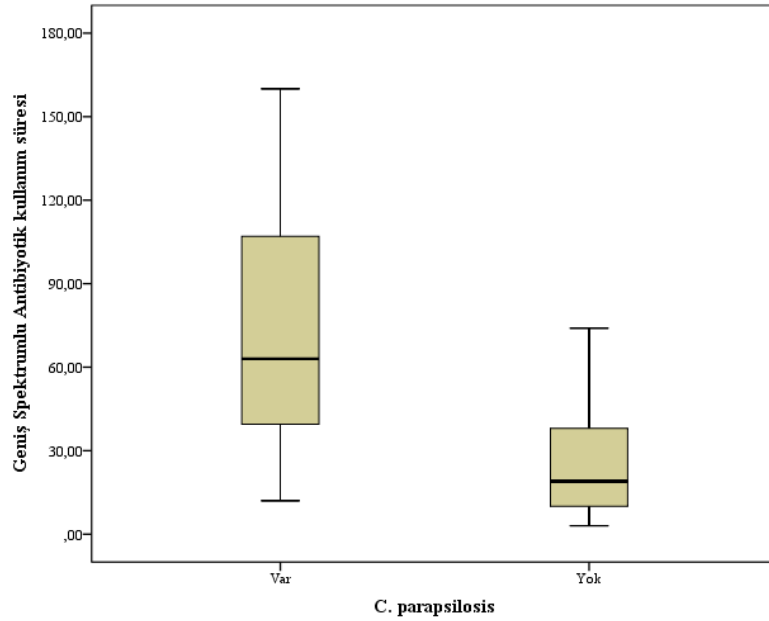
Şekil 4.12: *C. parapsilosis* ve *C. parapsilosis* dışı non albicans türler için yaş grafiği



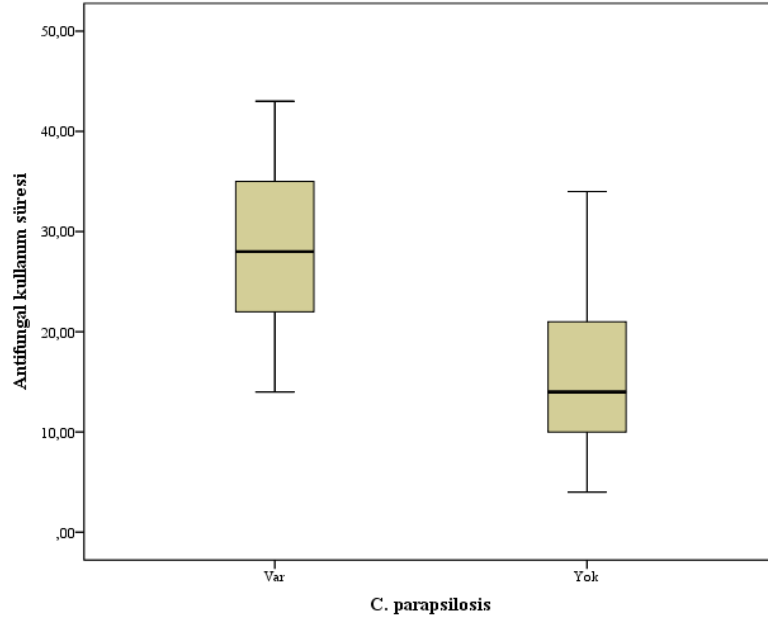
Şekil 4.13: *C. parapsilosis* ve *C. parapsilosis* dışı non albicans türler için yatış süresi grafiği



Şekil 4.14: *C. parapsilosis* ve *C. parapsilosis* dışı non albicans türler için mekanik ventilatörde kalma süresi grafiği



Şekil 4.15: *C. parapsilosis* ve *C. parapsilosis* dışı non albicans türler için geniş spektrumlu antibiyotik kullanım süresi grafiği



Şekil 4.16: C. parapsilosis ve C. parapsilosis dışı non albicans türler için antifungal kullanım süresi grafiği

Tablo 4.12'de *C. albicans* ve *C. parapsilosis* için servis ve yoğun bakım yatışlar görülmektedir.

Tablo 4.12: C. albicans ve C. parapsilosis için servis ve yoğun bakım yatış karşılaştırılması

		<i>C. albicans</i>				p	<i>C. parapsilosis</i>				p
		Var		Yok			Var		Yok		
		n	%	n	%		n	%	n	%	
Servis yatış	Var	34	(53,97)	29	(58,00)	0,668	6	(40,00)	57	(58,16)	0,187
	Yok	29	(46,03)	21	(42,00)		9	(60,00)	41	(41,84)	
YDYBÜ yatış	Var	5	(7,94)	12	(24,00)	0,018**	7	(46,67)	10	(10,20)	<0,001**
	Yok	58	(92,06)	38	(76,00)		8	(53,33)	88	(89,80)	
ÇYBÜ yatış	Var	34	(53,97)	16	(32,00)	0,020**	5	(33,33)	45	(45,92)	0,361
	Yok	29	(46,03)	34	(68,00)		10	(66,67)	53	(54,08)	
CER YBÜ yatış	Var	0	(,00)	2	(4,00)	0,109	1	(6,67)	1	(1,02)	0,122
	Yok	63	(100,00)	48	(96,00)		14	(93,33)	97	(98,98)	

** istatistiksel olarak anlamlı değer

Tablo 4.12'ye göre, *C. albicans* olan hastalarda YDYBÜ yatış oranı (%7,94) diğer hastalara göre (%24,00) daha kısadır (p:0,018). *C. albicans* olan hastalarda ÇYBÜ yatış oranı (%53,97) diğer hastalara göre (%32,00) daha yüksektir (p:0,020). *C. parapsilosis* olan hastalarda YDYBÜ yatış oranı (%46,67) diğer hastalara göre daha yüksektir (p<0,001).

Tablo 4.13: C. albicans ve C. parapsilosis için risk faktörlerinden altta yatan hastalık ve kateter kullanımının p değerleri karşılaştırma tablosu

	<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>
	p	p
Cerrahi müdahale	0,903	0,012**
Kandida kolonizasyonu	0,671	0,030**
İmmun yetersizlik	0,049**	0,468
Travma	0,939	0,218
Diyabet	0,468	0,371
Kronik akciğer hastalığı	0,406	0,022**
Kalp yetmezliği	0,141	0,994
Kronik renal yetmezlik	0,568	0,634
Kronik hepatik yetmezlik	0,100	0,072
Nörolojik bozukluk	0,973	0,561
Malignite	0,492	0,842
Üriner kateter varlığı	0,261	0,023**
SVK varlığı	0,634	0,003**

** istatistiksel olarak anlamlı değer

Tablo 4.13'te *C. albicans* ve *C. parapsilosis* için risk faktörlerinden altta yatan hastalık ve kateter kullanımının p değerleri karşılaştırma tablosu verilmiştir. Buna göre, *C. albicans* olan hastalarda immün yetersizlik oranı (%26,98) diğer hastalara göre (%12,00) daha yüksektir (p:0,049). *C. parapsilosis* olan hastalarda cerrahi müdahale oranı (%73,33) diğer hastalara göre (%38,78) daha yüksektir (p:0,012). *C. parapsilosis* olan hastalarda kandida kolonizasyonu oranı (%26,67) diğer hastalara göre (%8,16) daha yüksektir (p:0,030). *C. parapsilosis* olan hastalarda kronik akciğer hastalığı oranı (%40,00) diğer hastalara göre (%15,31) daha yüksektir (p:0,022). *C. parapsilosis* olan hastaların tamamında üriner ve santral venöz kateter mevcuttur.

Tablo 4.14: *C. albicans* ve *C. parapsilosis* için risk faktörlerinden mekanik ventilatör, TPN kullanımı ve tedavilerin p değerleri karşılaştırma tablosu

	<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>
	p	p
Mekanik ventilatör varlığı	0,528	0,471
TPN varlığı	0,528	<0,001**
Enteral beslenme yokluğu	0,377	0,831
Kortikosteroid varlığı	0,143	0,327
Antibiyotik varlığı	0,002**	0,134
Antifungal varlığı	0,842	0,113
Diyaliz varlığı	0,782	0,842
Kemoterapi varlığı	0,166	0,842
Çoklu yatış varlığı	0,774	0,900

** istatistiksel olarak anlamlı değer

Tablo 4.14'te *C. albicans* ve *C. parapsilosis* için risk faktörlerinden mekanik ventilatör, TPN kullanımı ve tedavilerin p değerleri karşılaştırma tablosu verilmiştir. Buna göre *C. albicans* olan hastalarda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı diğer hastalara göre daha yüksektir (p:0,002). *C. parapsilosis* olan hastalarda TPN varlığı yüksektir (p<0,001).

Tablo 4.15: *C. albicans* ve *C. parapsilosis* için mortalite oranları karşılaştırılmıştır.

	Sağ kalan		Ölen		p
	n	R%	n	R%	
<i>C. albicans</i>	10	(15,87)	53	(84,13)	0,616
<i>C. parapsilosis</i>	3	(21,43)	11	(78,57)	

Tablo 4.15'e göre, *C. albicans* ve *C. parapsilosis*'teki mortalite oranları karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (p>0,5).

Tablo 4.16'da tüm hastalarda görülen risk faktörlerinin sayısı ile mortalite arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre eksitus olanlarda görülen toplam risk faktörü sayısı sağ olanlara göre daha fazladır (p:0,001).

Tablo 4.16: Tüm hastalardaki risk faktörlerinin sayısı ile mortalite arasındaki ilişki

	Sağ kalan			Ölen			P
	Medyan	Min	Max	Medyan	Min	Max	
Risk faktörleri	8	0	15	10	6	13	0,001**

Tablo 18’de risk faktörleri sayısının mortaliteye olan etkisi incelenmiştir.

Tablo 4.17: Tüm hastalardaki risk faktörlerinin sayısının mortaliteye olan etkisinin incelenmesi

	B	S.E.	Exp(B)	%95 Güven aralığı		p
				Alt sınır	Üst sınır	
Risk faktörleri	-,333	0,106	0,717	0,583	0,882	0,002**
Sabit	4,521	1,037	91,904			0,001**

Buna göre; tüm hastalardaki risk faktörlerinin sayısındaki bir artışın mortaliteyi 0,717 kat (%95 G.A: 0,583-0,882) artırdığı sonucuna ulaşılmıştır (p:0,002).

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Candida, invaziv fungal enfeksiyonların en sık görülen sebebidir. Bir çalışmaya göre *Candida* türleri pediatrik nozokomiyal kan yayımı enfeksiyonlarında koagülaz-negatif stafilokoklar ve enterokoklardan sonra 3. sıklıkta (%9.4) gelmektedir. *Candida* enfeksiyonlarındaki en sık etken *C. albicans*'ın yerini giderek zaman içinde non albicans *Candida* suşlarının aldığı görülmektedir. Bu epidemiyolojik değişikliğin öncelikli sebebinin flukonazol kullanımındaki artış olduğu bildirilmektedir (5).

Kandidiyazisin hasta çocuklardaki etkileri oldukça kritiktir. Sıklığı giderek artmaktadır. Parenteral beslenme, invaziv girişimlerin uygulanması ve geniş spektrumlu antibiyotikler İKE riskini artırmaktadır (1). Çocuklarda kandidemi yüksek morbidite ve mortalite sebebidir ve sağlık bakım masraflarını artırmaktadır.

Kandidemiye neden olan risk faktörlerinin belirlenmesi ampirik tedavi seçiminde yol gösterici olmaktadır. İnvaziv kandida enfeksiyonları için risk faktörleri, altta yatan hastalık, prematürite, uzamış hastane yatışı, yoğun bakım ünitesinde yatış, SVK ve TPN kullanımı, immünsupresyon, bakteriyel enfeksiyon varlığı, yakın zamanda cerrahi işlem uygulanması, mekanik ventilasyon ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi kullanımıdır.

Pediatrik invaziv kandida enfeksiyonlarının değerlendirildiği birçok çalışma mevcuttur. Nguyen ve ark. yaptığı bir çalışmada kandidemi yenidoğanların %58'inde ve çocukların %70'inde vasküler kateterlere bağlanmıştır. Bu çalışmada yenidoğanlarda prematürite ve yoğun bakım ünitesinde bulunma, çocuklarda hematolojik malignite ve nötropeni başlıca risk

faktörleri idi (21). Zaoutis ve ark. yaptığı bir çalışmada da 168 hastanın 153'ünde dissemine kandidiyazis için risk faktörleri prospektif olarak belirlenmiş ve prematürite, altta yatan hastalık, uzun süreli hastane yatışı, cerrahi operasyon geçirme, immunsupresyon, kemik iliği transplantasyonu, kandideminin üç günden daha uzun sürmesi ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı olarak belirlemişlerdir (5). Conde-Rosa ve ark. yaptığı erişkin ve pediatrik popülasyonu içeren bir çalışmada, kandidemili olgular retrospektif olarak değerlendirilmiş, potansiyel risk faktörleri SVK varlığı (%97.8), kalıcı üriner kateter (%73.3), mekanik ventilasyon (%64.4) ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi (%95.6) olarak bildirilmiştir. Diğer faktörler ise malignite (%18), diabetes mellitus (%22.2), kortikosteroid kullanımı (%15.6), HIV (%8.9), travma (%11.1), abdominal cerrahi (%17.8), yakın geçmişte hastaneye yatış öyküsü (%31.1), total parenteral nutrisyon (%46.7) ve hemodiyaliz (%22.2) dir (326).

Ağın ve ark. çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan kandidemili hastalarda yaptıkları bir olgu kontrol çalışmasında da risk faktörleri değerlendirilmiş, altta yatan hastalık (%92,3), mekanik ventilatör kullanımı (%80,8), SVK varlığı (%59,6), TPN (%76,9) ve üriner kateter kullanımını (%45) risk faktörleri olarak tespit etmişlerdir (41). Belet ve ark. yaptığı bir çalışmada ise, çocuklarda invaziv kandidiyazisli hastaların tamamında altta yatan hastalık olduğu, antimikrobiyal tedavi (%94), yoğun bakım ünitesinde yatış (%57) ve parenteral beslenmenin (%42) başlıca risk faktörleri olduğu ifade edilmiştir (327).

Çalışmamızda da, 113 hastanın 100'ünde (%91,1) en az bir risk faktörü mevcuttu. En sık rastlanan risk faktörleri altta yatan hastalık (%91,1), geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (%88,5), kalıcı üriner kateter varlığı (%76,9), SVK varlığı (%66,3), mekanik ventilatörde kalma (%51,3) ve TPN ile beslenme (%48,6) olarak görüldü. Kateter ilişkili enfeksiyonun yüksek oranı, kateter bakımının ve kandidemili hastalarda kateterlerin erken çekilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Zaoutis ve ark. kandidemili çocuklarda en sık altta yatan hastalıkların onkolojik (%24), gastrointestinal (%15) ve kardiyak patolojiler olduğunu, hastaların %53'ünün yoğun bakım ünitesinde bulunduğu, hastaların

%27'sinin genel çocuk veya cerrahi servisinde ve %20'sinin onkoloji servisinde izlendiğini bildirmiştir (5).

Çalışmamızda altta yatan primer tanılar sıklık sırası ile pnömoni, nörolojik hastalıklar, prematürite ve abdominal cerrahi patoloji olarak belirlendi. Hastalarımızın çoğunluğu tanı anında yoğun bakım servislerinde yatmaktaydı (%60,9). En çok ÇYBÜ (%44,2), sonrasında YDYBÜ (%15) ve Cer YBÜ(%1,7) yatışı vardı. Servis yatışlarından ise en çok büyük çocuk servisinde (%11,1) yatış mevcuttu. Çalışmamızdaki invaziv kandidiyazis için belirtilen demografik özellikler ve risk faktörleri literatür bilgileri ile benzerdi.

Çalışmamızda saptadığımız bu veriler, invaziv kandida enfeksiyonlarının, antibiyotik tedavisi kullanan, kalıcı üriner ve santral venöz kateteri olan, total parenteral beslenme uygulanan, yoğun bakım ünitesine yatırılan ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastaları daha çok etkilediğini göstermektedir. Altta yatan primer hastalıkların ve klinik durumların olması da, hastane yatışının uzamasına ve bu işlemlere gereksinimin armasına neden olmakta, bu risk faktörleri varlığı da *Candida* enfeksiyonu riskini artırmaktadır.

C. albicans, çocuklarda invaziv fungal hastalığının en yaygın nedenidir. *Candida* epidemiyolojisinde son dönemdeki değişiklikler ise non-albicans kandidemi oranlarının, özellikle *C. parapsilosis* insidansının arttığını göstermektedir. Son dönemlerde yapılan çalışmalara göre non-albicans *Candida* türleri çocuklarda İKE'nin yarısından fazlasını oluşturmaktadır (23). Çocuklardan en sık izole edilen *Candida* türü *C. albicans*'tır. Roilidies ve ark. yaptığı bir çalışmada neonatal kandidiyazis vakaların %66'sında da etken olarak *C. albicans* tespit edilmiştir (24). *C. parapsilosis*, İKE'li çocuklardan izole edilen en yaygın ikinci türdür. *C. parapsilosis*'li hastaların çoğu kalıcı üriner veya santral venöz kateter ve total parenteral nutrisyon gerektiren hastalıklara sahiptirler (328). Parenteral beslenme ve yüksek glukoz konsantrasyonu biyofilm gelişimini teşvik etmektedir. *C. parapsilosis* fungemisi ve parenteral nutrisyon kullanımı arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttur (328).

Prematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar, gastrointestinal sistem hastalık bulguları, cilt bütünlüğünde bozulma veya uzun süreli endotrakeal entübasyon varlığında *C. parapsilosis*'e bağlı nozokomiyal enfeksiyon riski çok yüksektir. *C. parapsilosis*'e bağlı nozokomiyal enfeksiyon için en yüksek riskli grup çok düşük doğum ağırlıklı ve ileri derecede düşük doğum tartılı yenidoğanlar görülmektedir. Yenidoğanlarda *C. parapsilosis*'le gastrointestinal sistem kolonizasyonu yüksek oranda oluşur ve bu durum da *C. parapsilosis* fungemi riskini artırır (329).

C. parapsilosis, sağlık çalışanlarının ellerinde sıklıkla bulunmaktadır ve sağlık çalışanlarının ellerinden *C. parapsilosis*'in geçişine bağlı salgınlar bildirilmiştir. Salgın yokken dahi cerrahi ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sağlık çalışanlarının ellerinden alınan kültürlerde %5-26 oranında *C. parapsilosis* izole edilmiştir (330).

Silva ve ark. bir çalışmada, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde üç günlük periyotta, *C. parapsilosis*'e bağlı sepsis tanısı ile aynı üniteye yatan olan üç preterm infantta *C. parapsilosis*'in nozokomiyal bulaş olduğunu yine aynı YDYBÜ servisinde tedavi edilen yenidoğanlar için de bu durumun riskli olduğunu bildirmişlerdir (331). Bu çalışmalara bakıldığında, özellikle yoğun bakım ünitesinde yatan, mekanik ventilasyon, SVK mevcut olan ve TPN tedavisi alan hastalarda ve buna bağlı olarak da sağlık çalışanları ile sık temas gerektiren durumlarda, el hijyeni kurallarına uygun hareket edilmemesinin ve sağlık çalışanlarının ellerinde *C. parapsilosis* kolonizasyonu varlığının, mayaların geçişini artırdığını göstermektedir.

Dutta ve ark. Ocak 2000-Aralık 2009 arasında kandidemili 6 ay-18 yaş hastalarda *C. albicans* %44.2, *C. parapsilosis* %23.9, *C. tropicalis* %14.8, *C. glabrata* %6.5, *C. lusitaniae* %5.4 ve *C. krusei* %1.4 sıklıkta bildirmişlerdir (17).

Neu ve ark. yaptıkları çalışmada, 2002-2006 arasında 154 pediatrik hastadaki 203 kandidemi epizodunda, kandidemi epizodlarının %74'ünün non albicans türleri ile oluştuğunu, epizodların epizodların %43'ünden *C. parapsilosis* ve %26'sından *C. albicans*'in sorumlu olduğunu bildirdiler. Ayrıca, *C. glabrata* (%5.3-23) ve *C. krusei*'ye (%0-8.5) bağlı kandidemilerin çalışma sırasında giderek arttığını belirttiler. Bu çalışmadaki *C. parapsilosis*

oranındaki yüksekliğin, hastaların yaklaşık üçte birinin gastrointestinal hastalıkları olmasına ve bu hastaların invaziv fungal enfeksiyonlar açısından riskli olmasına bağlı olabileceğini bildirdiler (332).

Levy ve ark. bir çalışmada 1989-1996 arasında çocuk hastanesinde yatışı olan hastalarda kandidemi epizodlarında en sık izole edilen türün *C. parapsilosis* olduğunu ve epizodların %43'ünün yenidoğanlarda gözleendiğini belirtmiş ve prematürite, SVK kullanımı ve TPN'nin özellikle *C. parapsilosis* ile enfekte olan hastalarda daha sık olduğunu bildirmişlerdir (328).

C. glabrata ve *C. krusei* daha az izole edilen türler olmakla birlikte, flukonazol dirençli olmaları nedeniyle önemli etkenlerdir (270). Filioti ve ark. yaptığı bir çalışmada invaziv kandida enfeksiyonlarının %10'undan *C. tropicalis*, %3'ünden *C. glabrata* ve *C. krusei* sorumlu tutulmuş, *C. krusei* ve *C. tropicalis* nötropeni ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan olgularda daha sık görülmekte olup *C. glabrata* cerrahi ve vasküler kateterler ile ilişkili bulunmuştur (36).

Yapılan güncel çalışmalarda, rapor edilen *C. parapsilosis* kan yayımı enfeksiyonlarının genel insidansı %7 - %24 arasındadır (31, 101, 211).

Kuzucu ve ark. yaptığı bir çalışmada bir yıllık sürede yirmi kandidemili vakanın %40'ından *C. albicans*, %60'ından non-albicans suşları sorumlu tutulduğu bildirilmiştir (333).

Ülkemizden Köksal ve ark. yaptığı çalışmasında invaziv kandida enfeksiyonu epizotlarında üreyen suşların %38,4' ü *C. albicans*'a, %61,5' i ise non-albicans kandida türlerine bağlı olarak belirtmiştir. En sık izole edilen tür *C. parapsilosis* (%44,23)'i sırasıyla *C. albicans* (%38,4), *C. tropicalis* (%5,7), *C. lusitaniaea* (%3,8), *C. krusei* (%3,8), *C. glabrata* (%1,9), *C. pelliculosa* (%1,9) izlediği belirtilmiştir (334). Ayrıca aynı çalışmada *C. tropicalis*'in uzamış yatışla anlamlı ilişkisi olduğu vurgulanmıştır.

Bizim çalışmamızda baskın tür *C. albicans* (%55,7)'tir. *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* suşlarının her ikisi de %13,2 ile en sık görülen non albicans türlerdir. Takibinde sıklık sırasıyla *C. tropicalis* %12,4, *C. kefyri* %6,1, *C. krusei* %2,6, ve *C.guillermondii*, *C. lypolytica* ve *C. lusitaniae* %0,9 oranları ile saptanmıştır. Çalışmamızda *C. albicans* halen baskın tür olmakla beraber literatürde de belirtildiği gibi non albicans suşların oranında 2017

ve 2018 yılları arasında artış olduğu görülmüştür. Özellikle *C. glabrata* sıklığı bir yılda dört kat, *C. tropicalis* sıklığı ise altı kat arttı ve *C. parapsilosis* ile hastanede yatış süresinin uzaması arasında da anlamlı ilişki olduğu saptandı ($p<0,05$)

Çalışmamızda *C. albicans*'ın TPN ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile anlamlı ilişkisi olduğu ve daha kısa süreli TPN uygulanması ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımında dahi ortaya çıktığı görülmüştür. Macdonald ve ark. yaptığı çalışmada da en sık görülen türün *C. albicans* olduğu, TPN ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımında ortaya çıkışının kolaylaştığı vurgulanmış ancak süre ile ilişkisi belirtilmemişir (39).

Çelebi ve ark. yaptığı çalışmada kateter ilişkili beş kandidemi vakasında %75 *C. parapsilosis* üremesi olduğunu belirtmişlerdir. (335). Yapar ve ark. Ocak 2000 -Aralık 2003 yılları arasında pediatrik ve erişkin hastalarda yaptığı çalışmada, SVK olan ve TPN alanlarda *C. parapsilosis* olgularında diğer kandida türlerine oranla anlamlı bir artış saptamadıklarını belirtmişlerdir (336).

TPN ve SVK kullanımına genellikle yoğun bakım ünitelerinde yatışı veya komorbid hastalıkları olanlarda ihtiyaç duyulmaktadır. Buna rağmen hastane dışı ve ev ortamlarında bile TPN ile beslenmenin *C. parapsilosis* enfeksiyonlarını artırdığı ile ilgili bir çalışma mevcuttur (337). Bizim çalışmamızda da *C. parapsilosis*'in hem kalıcı üriner kateter hem de SVK kullanımı ile anlamlı ilişkisi olduğu görüldü ($p<0,05$), ancak TPN kullanımıyla arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Bir çalışmada, yoğun bakım ünitelerinde sağlık çalışanlarının ellerinden, santral venöz kateter yerleştirme bölgelerinden ve tıbbi cihazlardan kültür örnekleri alınmış olup sağlık çalışanlarının %26'sının *C. parapsilosis* ile kolonize olduğu gösterilmiştir (330). Bu şekilde de hastanede ve yoğun bakımlarda yatan hastalara bulaşmaktadır. Sağlık çalışanlarında el hijyenini artırmaya yönelik enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması, *C. parapsilosis*'e bağlı kandidiazisi azaltmada oldukça önemli bir rol oynayacaktır.

Dotis ve ark. yaptığı bir çalışmada *C. parapsilosis*'in etken olduğu kandidemi oranı %14 -%34 arasında olup bu hastaların çoğunda kalıcı

kateter ve parenteral nutrisyon kullanımı tespit edilmiştir (329). Total parenteral beslenme ve yüksek glukoz konsantrasyonu, biyofilm gelişiminde tetikleyici rol oynayıp *C. parapsilosis* fungemisi ile parenteral nutrisyon kullanımı arasında kuvvetli bir ilişki oluşturmaktadır. Ayrıca yüksek riskli hastalarda profilaktik antifungal tedavi kullanımının artması da antifungal direnci ile *C. parapsilosis* suşunun görülme sıklığında değişikliklere neden olmuş olabilir. Aynı çalışmada, *C. parapsilosis* ve *C. parapsilosis* dışı non albicans enfeksiyonlarının risk faktörleri de değerlendirilmiş, *Candida* enfeksiyonundan önceki iki gün içerisinde mekanik ventilatör kullanımı olanlarda *C. parapsilosis* enfeksiyonu açısından diğer suşlara oranla istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda *C. parapsilosis* ve *C. parapsilosis* dışı non albicans suşlarının risk faktörlerini karşılaştırdığımızda daha küçük yaş grubu, daha uzun süreli hastane yatışı, mekanik ventilatörde kalma ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanım süresi ile anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$). Uzamış hastane yatışı varlığında TPN kullanımı ve SVK gibi invaziv girişim olasılığının artması ve mekanik ventilatörde kalma süresinin de hastanede yatış süresini uzatması, *C. parapsilosis*'in bu hastalarla anlamlı ilişkisi olmasını destekler niteliktedir. *C. parapsilosis*'e bağlı risk faktörlerinin değerlendirildiği çalışmaların sayısı yeterli değildir. Bu nedenle çalışmamız risk faktörlerinin değerlendirilmesi açısından az sayıda çalışmadan biridir.

Literatürde yenidoğan döneminde *C. albicans*'ın daha yaygın olduğu ile ilgili veriler olsa da, son dönemlerde yapılan çalışmalarda non albicans türlerin sıklığının arttığı belirtilmektedir (250, 269, 270, 275). Faix ve ark. prospektif çalışmasında, 1980-1990 yılları arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardaki *C. albicans* ve *C. parapsilosis* 'in sıklık, risk faktörleri ve mortalitesini karşılaştırılmış, *C. albicans*'ın sıklığının *C. parapsilosis*'e göre fazla olmasıyla beraber *C. parapsilosis*'in santral venöz kateterli hastalarda daha sık olduğunu belirtmişlerdir. Risk faktörleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır ve *C. albicans*'ın mortalitesinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (269).

Kossoff ve ark. yaptığı yenidoğanlar üzerindeki prospektif çalışmada, 1981-1995 yılları arasında *C. albicans* ve *C. parapsilosis*'in görülme sıklığı ve mortaliteleri karşılaştırılmıştır. *C. albicans* 1981-1990 yılları arasında

baskın suş iken 1991-1995 yılları arasında baskın suşun *C. parapsilosis* olduğu belirtilmiştir. Risk faktörleri açısından iki tür arasında anlamlı fark saptanmamış, *C. albicans*'ın mortalitesinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (250).

Bizim çalışmamızda, yenidoğanlarda baskın türün *C. parapsilosis* olduğu görüldü. İkinci sıklıkta *C. albicans* suşu mevcuttu. Risk faktörleri karşılaştırıldığında, *C. parapsilosis* suşunun yenidoğan yoğun bakımda daha uzun süre yatışla ilişkili olduğu, mortaliteleri arasında da anlamlı fark olmadığı görüldü.

Çalışmamızda ayrıca *C. albicans* ve *C. parapsilosis* arasındaki epidemiyoloji ve risk faktörleri karşılaştırıldığında ise, *C. albicans*'ın çocuk yoğun bakım yatışı olan hastalarda daha sık ve anlamlı olduğu görülmüşken, *C. parapsilosis*'in yenidoğan yoğun bakımda yatan hastalardaki sıklığı daha yüksek ve anlamlı görüldü. İmmun yetersizlik ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı *C. albicans* suşu olan hastalarda anlamlı iken, cerrahi müdahale varlığı, *Candida* kolonizasyonu, kronik akciğer hastalığı, kalıcı üreter ve santral venöz kateter varlığı, total parenteral nutrisyon ile beslenme *C. parapsilosis*'te anlamlı saptandı ($p<0,05$)

Çelebi ve ark. Ocak 1997-Aralık 2005 yılları arasında kandidemisi olan çocuk hastaların değerlendirildiği çalışmada malignitesi olanlarda non-*albicans Candida* türleri (%71,3) en sık izole edilen tür olmuştur (335). Köksal ve ark. çalışmasında, malignite hastalarında da dominant tür, *C. parapsilosis* (%71,4) olarak bulunmuştur. Onkolojik hastalarda uygulanan kemoterapi tedavileri, immunsupresyona ve septik tabloların daha sık görülmesine neden olmakta, ayrıca, bu hastalarda geniş spektrumlu antibiyotik, SVK, TPN ihtiyacı artmakta ve hastanede yatış süresi de uzamaktadır. Tüm bu faktörler ile beraber değerlendirildiğinde, *C.parapsilosis* enfeksiyonu riski artmaktadır. Tüm bu potansiyel risk faktörlerine karşın, bizim çalışmamızda, *C.parapsilosis* ile malignite arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.5$).

C. albicans ve non-*albicans Candida* suşları'nın demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması, risk faktörlerinin belirlenmesi ve

epidemiolojinin bilinmesi bu hastaların tedavisinde yol gösterici olması açısından önem taşımaktadır.

Çelebi ve ark. çalışmasında, Ocak 1997-Aralık 2005 tarihleri arasında 102 pediatrik kandidemili olguda *C. albicans* ve non-*albicans Candida* suşları demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılmış ve *C. albicans* enfeksiyonlarında hastaların yaşının daha küçük olduğunu, kandidemi öncesi hastanede kalış süresinin, üriner kateter ve hastanede kalış süresinin daha uzun olduğunu, non-*albicans* kandidemili hastaların daha çok nötropeni ve enfeksiyon öncesi dönemde daha fazla hastaneye yattığını saptamışlar ve *C. albicans*'lı hastaların daha yüksek mortalite ve dissemine kandidiyazise sahip olduğunu belirtmişlerdir.

Dutta ve ark. yaptığı Ocak 2000-Aralık 2009 arasında Teksas'ta 6 ay -18 yaş arasındaki kandidemili hastalarda yaptıkları çalışmada, *C. albicans* ve non-*albicans* türler arasında demografik veriler, altta yatan tanı, risk faktörleri, klinik özellikler, diseminasyon veya 30 günlük mortalite açısından fark bulunmamıştır (17). Belet ve ark. çocuklarda *C. albicans* ve non-*albicans Candida* suşlarına bağlı invaziv kandidiyazisli olgularda, demografik ve klinik özellikler açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadıklarını belirtmişlerdir (327). Çalışmamızda da 113 invaziv kandidiyazisli hastanın *C. albicans* ve non-*albicans* türler için demografik özellikler, epidemiyoloji ve risk faktörleri karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı fark saptanmadı.

Candida'nın mortalite ile direkt olarak ilişkilendirilmesi zordur çünkü çalışmalar arasında farklılıklar mevcuttur. *Candida* ile mortalitenin ilişkilendirildiği yayınlarda oranlar çalışma türüne göre farklılık göstermektedir. Kandidemisi olan çocuklarda mortalite oranları %10-%26 arasında değişmektedir (23, 33, 37, 211). Benjamin DK ve ark. çalışmalarında *C. albicans*'ın diğer *Candida* türlerine göre artmış end organ hasarı ve daha yüksek mortalite oranı ile ilişkili olmaya devam ettiğini belirtmişlerdir (27).

Pacheco-Rios ve ark. yaptığı iki yıllık bir çalışmada, kandidemili hastalarda mortalite üzerine etkili risk faktörleri incelenmiş ve kandidemili hastalarda mortalite oranı %46 olarak saptanmıştır. Vakaların %87'sinin 2 yaş altında

ve %38'i yenidoğan olduğu görülmüştür. Yenidoğanlarda mortalitenin diğer yaş gruplarına göre 3 kat fazla olduğu ve en önemli risk faktörlerinin malnutrisyon, cerrahi öykü ve kan kültüründe üreme ile antifungal tedaviye başlama arasında geçen sürenin uzaması olduğu belirtilmiştir (338).

Çelebi ve ark. dokuz yıllık süre içerisinde 102 pediatrik kandidemili hastada yaptıkları retrospektif çalışmada, genel mortalite oranı %25,5, *C. albicans* ilişkili mortalite %37,5 olup non albicans türlerine bağlı mortalite %17,7 olarak bulunmuştur. Kandidemiye bağlı mortaliteye neden olan predispozan faktörler arasında dissemine kandidiyazis, yoğun bakım ünitesinde bulunma, uzamış antibiyotik tedavisi, TPN kullanımı ve mekanik ventilasyon bulunmuştur (335).

Tortorano ve ark. 13 yıllık 1997-2009 arasındaki 406 kandidemili hastaları değerlendiren çalışmada *C. parapsilosis*'in mortalitesi %12 ve diğer kandida türlerinin mortalitesi %14 olup *C. parapsilosis* ve *C. parapsilosis*'e bağlı olmayan kandidemili olgularda mortalite açısından anlamlı farklı bulunmadığı belirtilmiştir (339).

Levy ve ark. 1989-1996 arasında çocuk hastanesine kabul edilen çocuklarda tüm kandidemi epizodlarında en sık izolatın *C. parapsilosis* olduğunu ve mortalite oranının %11 olduğunu bildirmişlerdir. Diğer çalışmalara göre düşük mortalite oranının SVK'nin hemen çekilmesi, amfoterisin B tedavisine erken başlanması ve *C. parapsilosis* enfeksiyonunun yüksek prevalansına bağlı olabileceğini bildirmişlerdir (328).

Birçok çalışmada *C. albicans* ile mortalitenin daha yüksek olduğu ve *C. parapsilosis*'in diğer *Candida* türlerine göre daha düşük mortalite oranları nedeniyle daha az virulan olduğu düşünülmektedir (27). Çoğu çalışmada nötropeni, steroid tedavisi, antifungal tedavinin yetersizliği, immünsupresif durumlar, dissemine kandidiazis, yoğun bakımda bulunma ve *C. albicans* izolasyonu kandidemiye bağlı mortalite ile ilişkili bulunmuştur (5, 340, 341).

Zaoutis ve ark. da kandidemili çocuklarda mortalite için bağımsız risk faktörü olarak enfeksiyon esnasında yoğun bakım ünitesinde bulunma, arteriyel kateter varlığını tanımlamışlardır (5). Köksal ve ark. çalışmasında

TPN alan hastaların %26'sı, diyaliz uygulanan hastaların %57'ünün mortalite ile sonuçlandığı, TPN kullanma ve diyaliz uygulanmasının mortaliteyi anlamlı olarak artırdığı belirtilmiştir (334).

Çalışmamızda, mortalite oranı %15.9 olarak bulundu. Mortalite ilişkili faktörlerin değerlendirilmesinde, hastanede yatış süresinin uzunluğu, immün yetmezlik, kalp yetmezliği, malignite, kalıcı üriner kateter ve SVK varlığı, TPN ile beslenme ve renal replasman tedavisi (diyaliz) ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Yoğun bakımlarda yatış ve mekanik ventilatörde kalma ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bunun sebebi yoğun bakımlarda kalan ve mekanik ventilatör desteği alan hastalara verilen sağlık bakımı ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Literatürde *C. albicans*'ın *C.parapsilosis*'e göre mortalite ile ilişkisinin daha belirgin olduğu belirtilmişken, bizim çalışmamızda anlamlı bir ilişki mevcut değildi. Genel mortalite oranının da literatürde belirtilen oranların altında olmasının sebebi olarak, antifungal tedaviye erken başlanması ve SVK ve kalıcı üriner kateterlerin erken çekilmesi olabileceği düşünüldü. Antifungal tedavi alan hastalarda sağ kalımın daha iyi olduğu saptandı ($p:0,038$).

Çalışmamızda tüm hastalardaki risk faktörleri sayısı ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde, eksitus ile sonuçlananlardaki toplam risk faktörü sayısının sağ kalanlara göre daha fazla olduğu ($p:0,001$) ve her bir risk faktörü artışının mortaliteyi 0,717 kat artırdığı görüldü ($p: 0,002$).

Çalışmamızda *Candida* üremelerinin yıllara göre dağılımına bakıldığında *Candida* olgu sayısında artış ve non albicans türlere bağlı invaziv kandidiazis insidansındaki artış dikkat çekmektedir. *C. glabrata* iki yıl içinde dört katına ve *C. tropicalis* de altı katına yükselmiştir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde *C. parapsilosis* oranı fazla saptanmıştır. Tüm bunlara bakıldığında, sağlık çalışanlarının enfeksiyon kontrol yöntemleri hakkında daha iyi bilgilendirilmesi ve daha hassas davranılması gereklidir. Özellikle kateterlerle ilişkili invaziv kandida enfeksiyonlarının görülme sıklığının yüksek ve mortalite ile anlamlı ilişkili olduğu göz önüne alındığında, kateter bakımlarının uygun şekilde yapılması ve sağlık çalışanının ellerindeki kolonizasyonun azaltılması için sık ve etkin el

yıkama uygulamasının enfeksiyon kontrolünde oldukça önemli olduğu unutulmamalıdır.

5.2 SONUÇ

Bu çalışmada Ocak 2017 – Aralık 2018 tarihleri arasında, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları yataklı servisleri ve yoğun bakımlarında izlenen invaziv kandida enfeksiyonlu (İKE) çocuklarda, etken olan *Candida* türleri, servisler ve yoğun bakımlardaki dağılımları, hazırlayıcı risk faktörleri, *Candida* türleri ve risk faktörlerinin mortaliteye etkileri ile ilişkileri araştırılmış ve değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza toplamda 113 *Candida* spp üremesi olan hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 57'si (%50,5) erkek, 56'sı (%49,5) kızdı. Hastaların çoğunluğu yoğun bakım servislerinde yatmaktaydı. Alttan yatan primer tanılar sıklık sırasına göre pnömoni, nörolojik bozukluklar, prematürite ve abdominal cerrahi patoloji idi. İnvaziv kandidiyazisli çocuklarda baskın olan tür *Candida albicans*'ti. Ancak non albicans türlerden *C. glabrata* üreme sayısının iki yıl içinde 4 katına, *C. tropicalis*'in ise 6 katına çıktığı görüldü. Yoğun bakım yatışları incelendiğinde ise ÇYBÜ servisinde baskın tür *C. albicans* iken, YDYBÜ servisinde non albicans türlerden *C. parapsilosis* olduğu görüldü.

Kültür alınma bölgelerine göre üremeler değerlendirildiğinde, en çok idrar kültüründe üreme saptanmıştır. Baskın tür *C. albicans*'ti. Kateter kültüründe non albicans türler baskındı. En sık görülen etken *C. parapsilosis*'ti. Kan kültürlerinde *C. parapsilosis* öncül olmak üzere, de non albicans türler *C. albicans*'a göre daha sık görüldü. Bu bulgu, hastanemizde kandidemi için non albicans türlerin daha baskın olduğunu işaret etmekte ve ampirik antifungal tedavi planlamasında önem oluşturmaktadır.

Risk faktörleri açısından incelendiğinde, en az bir risk faktörü olan hasta sayısı 103 idi. İnvaziv kandidiyazis gelişimi açısından en sık karşılaşılan risk faktörleri sıklık sırasına göre alttan yatan hastalık varlığı, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, kalıcı üriner kateter, mekanik ventilatör varlığı santral venöz kateter ve total parenteral nutrisyon tedavisi, son üç ay

içerisinde hastanede yatış öyküsü varlığı ve mekanik ventilasyon uygulanması idi.

Candida enfeksiyonlu 113 hastanın 18'inde (%15,9) eksitus görüldü. Mortaliteye etkili faktörler incelendiğinde ise hastanede yatış süresinin uzunluğu, altta yatan immün yetmezlik durumu, kardiyak yetmezlik, malignite, kalıcı üriner kateter ve santral venöz kateter (SVK) varlığı, total parenteral nutrisyon (TPN) tedavisi ile beslenme, renal replasman tedavisi (diyaliz), kemoterapi tedavisi anlamlı risk faktörleri idi.

Mekanik ventilatörde kalma ve yoğun bakım yatışı varlığının ise mortalite açısından anlamlı etki oluşturmadığı görüldü. Bu durum mekanik ventilatör desteği alan ve yoğun bakım yatışı olan hastalardaki sağlık bakımının iyi olması olarak yorumlandı.

Geniş spektrumlu antibiyotik varlığının mortalite üzerine anlamlı etkisi saptanmadı. Bu durumun, yatan hastaların %88,5'i (113 hastanın 100'ü) gibi yüksek bir oranda antibiyotik kullanımına bağlı olabileceği düşünüldü. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanım süresinin uzunluğunun ise mortaliteyi anlamlı olarak etkilediği saptandı.

Candida türleri incelendiğinde *C. albicans* ve non albicans türlerden *C. parapsilosis* varlığının mortalite ile anlamlı ilişkisi olmadığı görüldü. Diğer non albicans türlerle de mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

C. albicans ve non albicans türler incelendiğinde, *C. albicans* oluşumuna zemin hazırlayıcı faktörlerden TPN ile beslenme ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanım süresinin daha kısa olduğu görüldü. Buna göre *C. albicans* üremesinin kısa süreli TPN ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımında dahi gelişebileceği düşünüldü.

C. parapsilosis ve *C. parapsilosis* dışı non albicans suşlar incelendiğinde, *C. parapsilosis*'in daha küçük yaş grubunda, daha uzun süreli hastane yatışı, mekanik ventilatör desteği, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi kullanıldığında ortaya çıktığı ve yine daha uzun süreli antifungal tedavi gerektirdiği görüldü.

C. albicans ve *C. parapsilosis* için yoğun bakım yatışları incelendiğinde, *C. albicans*'ın YDYBÜ servisinde *C. parapsilosis*'e göre daha düşük, ÇYBÜ

servisinde ise daha yüksek oranda görüldü. Servislerdeki oranlarının ise birbirlerine üstünlükleri saptanmadı. YDYBÜ yatışlarında en sık görülen *C. albicans*'a göre, *C. parapsilosis*'in de sıklığının giderek arttığı düşünülmektedir. Hastanemizdeki verilere göre, YDYBÜ'de profilaksi ve ampirik antifungal tedavide bu bulgunun göz önüne alınması gerektiği düşünülmüştür.

C. albicans ve *C. parapsilosis* türlerinin risk faktörleri açısından incelenmesinde, *C. albicans* için altta yatan immün yetmezlik oranının diğer hastalara göre daha fazla olduğu görüldü. *C. parapsilosis*'te ise cerrahi müdahale varlığı, *Candida* kolonizasyonu, ve kronik akciğer hastalığı oranının daha fazla olduğu görüldü. *C. parapsilosis*li hastaların tamamında kalıcı üriner kateter ve SVK mevcuttu.

C. albicans suşu baskın olan hastalarda, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile anlamlı ilişki olduğu görüldü. *C. parapsilosis* suşu olan hastalarda ise TPN tedavisi ile anlamlı ilişki saptandı.

Risk faktörlerinin sayısı ile mortalite arasındaki ilişki ise belirgindi ve her bir risk faktörü artışının mortaliteyi 0,717 kat artırdığı görüldü.

Sonuç olarak, *Candida* suşlarında en sık görülen risk faktörlerinin belirlenmesi, invaziv girişimlerin varlığında İKE oranının yüksek olması, enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması ve kateter bakımının dikkat ve özenle yapılmasının önemini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda invaziv kandidiyazisli çocuklarda mortalite oranı %15,9 idi ve altta yatan immün yetmezlik, kalp ve kronik karaciğer yetmezliği, malignite, kalıcı üriner kateter ve santral venöz kateter varlığı, TPN varlığı ve süresinin uzunluğu, enteral beslenme eksikliği, diyaliz varlığı, uzamış yatış, kemoterapi tedavisi ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin süresi mortaliteyi artıran risk faktörleriydi. Bu veriler hastanemizde invaziv kandidiyazis açısından riskli olan hastaları tanımlamamızı sağlayıp, ampirik tedavi seçiminde ve hasta sağlık hizmetlerinde yol gösterici olacaktır. Uygun tedavinin başlanması hastane yatış süresinde kısalma ile sağlık bakım masraflarının azalmasına da katkı sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Fisher BT, Ross RK, Localio AR, Prasad PA, Zaoutis TE. Decreasing rates of invasive candidiasis in pediatric hospitals across the United States. *Clinical infectious diseases*. 2013;58(1):74-7.
2. Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: a 6-year validated, population-based model. *Clinical infectious diseases*. 1997;24(6):1068-78.
3. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clinical infectious diseases*. 2000;30(4):662-78.
4. Smith PB, Morgan J, Benjamin DK, Fridkin SK, Sanza LT, Harrison LH, et al. Excess costs of hospital care associated with neonatal candidemia. *The Pediatric infectious disease journal*. 2007;26(3):197-200.
5. Zaoutis TE, Greves HM, Lautenbach E, Bilker WB, Coffin SE. Risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia. *The Pediatric infectious disease journal*. 2004;23(7):635-41.
6. Rentz AM, Halpern MT, Bowden R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. *Clinical Infectious Diseases*. 1998;27(4):781-8.
7. Coelho S, Beco A, Oliveira A, Santos C, Pestana M. Exit-site fungal infections: experience of a Peritoneal Dialysis Unit. *Portuguese Journal of Nephrology & Hypertension*. 2016;30(4):285-90.
8. Krcmery V, Barnes A. Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *Journal of Hospital Infection*. 2002;50(4):243-60.
9. Guarner J, Brandt ME. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. *Clinical microbiology reviews*. 2011;24(2):247-80.

10. Lim C-Y, Rosli R, Seow H, Chong P. *Candida* and invasive candidiasis: back to basics. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2012;31(1):21-31.
11. Sheppard DC, Locas M-C, Restieri C, Laverdiere M. Utility of the germ tube test for direct identification of *Candida albicans* from positive blood culture bottles. *Journal of clinical microbiology*. 2008;46(10):3508-9.
12. Ellepola AN, Morrison CJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *The Journal of Microbiology*. 2005;43(1):65-84.
13. Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Horan T, et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980–1989. *The American journal of medicine*. 1991;91(3):S86-S9.
14. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(5):695-701.
15. Chitnis AS, Magill SS, Edwards JR, Chiller TM, Fridkin SK, Lessa FC. Trends in *Candida* central line-associated bloodstream infections among NICUs, 1999–2009. *Pediatrics*. 2012;130(1):e46-e52.
16. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2013;34(1):1-14.
17. Dutta A, Palazzi DL. *Candida* non-albicans versus *Candida albicans* fungemia in the non-neonatal pediatric population. *The Pediatric infectious disease journal*. 2011;30(8):664-8.

18. Zaoutis TE, Prasad PA, Localio AR, Coffin SE, Bell LM, Walsh TJ, et al. Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: implications for prevention. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;51(5):e38-e45.
19. Young G, Bosly A, Gibbs D, Durrant S, Group APS. A double-blind comparison of fluconazole and nystatin in the prevention of candidiasis in patients with leukaemia. *European Journal of Cancer*. 1999;35(8):1208-13.
20. Singhi S, Deep A. Invasive candidiasis in pediatric intensive care units. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2009;76(10):1033-44.
21. Nguyen Q, MHIME DM, Ellis D, editors. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *peds*; 2009.
22. Zaoutis TE, Coffin SE, Chu JH, Heydon K, Zhao H, Greves HM, et al. Risk factors for mortality in children with candidemia. *The Pediatric infectious disease journal*. 2005;24(8):736-9.
23. Steinbach WJ, Roilides E, Berman D, Hoffman JA, Groll AH, Bin-Hussain I, et al. Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. *The Pediatric infectious disease journal*. 2012;31(12):1252-7.
24. Roilides E, Farmaki E, Evdoridou J, Dotis J, Hatzioannidis E, Tsivitanidou M, et al. Neonatal candidiasis: analysis of epidemiology, drug susceptibility, and molecular typing of causative isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(10):745-50.
25. Makhoul IR KI, Smolkin T, et al. Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: further characterization. *Pediatrics*. 2001.
26. Benjamin DK MW, Bayliff S, et al. Infections diagnosed in the first year after pediatric stem cell transplantation. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;2002;21:227-34.

27. Benjamin DK SB, Fanaroff AA, et al. Neonatal Candidiasis Among Extremely Low Birth Weight Infants: Risk Factors, Mortality Rates, and Neurodevelopmental Outcomes at 18 to 22 Months. *Pediatrics*. 2006;117:84–92.
28. Benedict K, Roy M, Kabbani S, Anderson EJ, Farley MM, Harb S, et al. Neonatal and Pediatric Candidemia: Results From Population-Based Active Laboratory Surveillance in Four US Locations, 2009–2015. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2018;7(3):e78-e85.
29. Palazzi DL, Arrieta A, Castagnola E, Halasa N, Hubbard S, Brozovich AA, et al. *Candida* speciation, antifungal treatment and adverse events in pediatric invasive candidiasis: results from 441 infections in a prospective, multi-national study. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(12):1294-6.
30. Verduyn Lunel FM MJ, Voss A. Nosocomial fungal infections: candidemia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1999;1999;34:213.
31. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(1):133-63.
32. Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, Saiman L, Patterson J, Rinaldi M, et al. National Epidemiology of Mycoses Survey (NEMIS): Variations in Rates of Bloodstream Infections Due to *Candida* Species in Seven Surgical Intensive Care Units and Six Neonatal Intensive Care Units. *Clinical Infectious Diseases*. 1999;29(2):253-8.
33. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. A Prospective Observational Study of Candidemia: Epidemiology, Therapy, and Influences on Mortality in Hospitalized Adult and Pediatric Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;37(5):634-43.
34. Sullivan DJ WT, Haynes KA, et al. *Candida dubliniensis* sp. nov.: phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in

- HIV-infected individuals. *Microbiology* 1995;141 (Pt 7):1507-21.
Microbiology. 1995:141 (Pt 7):1507-21.
35. Listemann H SK, Wasmuth R, et al. Oesophagitis caused by *Candida kefyr*. *Mycoses*. 1998;41:343-4.
36. Filioti J, Spiroglou K, Roilides E. Invasive candidiasis in pediatric intensive care patients: epidemiology, risk factors, management, and outcome. *Intensive care medicine*. 2007;33(7):1272-83.
37. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clinical infectious diseases*. 2005;41(9):1232-9.
38. Florescu DF, Qiu F, Mercer DF, Langnas AN, Shafer LR, Kalil AC. Risk factors for systemic *Candida* infections in pediatric small bowel transplant recipients. *The Pediatric infectious disease journal*. 2012;31(2):120-3.
39. MacDonald L, Baker C, Chenoweth C. Risk factors for candidemia in a children's hospital. *Clinical infectious diseases*. 1998;26(3):642-5.
40. Lee JH, Hornik CP, Benjamin Jr DK, Herring AH, Clark RH, Cohen-Wolkowicz M, et al. Risk factors for invasive candidiasis in infants > 1500 g birth weight. *The Pediatric infectious disease journal*. 2013;32(3):222.
41. Ağın H, Devrim I, İşgüder R, Karaarslan U, Kanık E, Günay İ, et al. Risk factors for candidemia in pediatric intensive care unit patients. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2014;81(11):1158-62.
42. Fisher BT, Ross RK, Roilides E, Palazzi DL, Abzug MJ, Hoffman JA, et al. Failure to validate a multivariable clinical prediction model to identify pediatric intensive care unit patients at high risk for candidemia. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2015;5(4):458-61.
43. Liu M, Huang S, Guo L, Li H, Wang F, Zhang Q, et al. Clinical features and risk factors for blood stream infections of *Candida* in neonates. *Experimental and therapeutic medicine*. 2015;10(3):1139-44.

44. Festekjian A, Neely M. Incidence and predictors of invasive candidiasis associated with *Candidaemia* in children. *Mycoses*. 2011;54(2):146-53.
45. Tsai M-H, Hsu J-F, Yang L-Y, Pan Y-B, Lai M-Y, Chu S-M, et al. Candidemia due to uncommon *Candida* species in children: new threat and impacts on outcomes. *Scientific reports*. 2018;8(1):15239.
46. Prasad PA, Fisher BT, Coffin SE, Walsh TJ, McGowan KL, Gross R, et al. Pediatric risk factors for candidemia secondary to *Candida glabrata* and *Candida krusei* species. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2012;2(3):263-6.
47. Plantinga TS, Johnson MD, Scott WK, Van De Vosse E, Velez Edwards DR, Smith PB, et al. Toll-like receptor 1 polymorphisms increase susceptibility to candidemia. *Journal of Infectious Diseases*. 2012;205(6):934-43.
48. Johnson MD, Plantinga TS, Van De Vosse E, Velez Edwards DR, Smith PB, Alexander BD, et al. Cytokine gene polymorphisms and the outcome of invasive candidiasis: a prospective cohort study. *Clinical infectious diseases*. 2011;54(4):502-10.
49. Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS microbiology reviews*. 2012;36(2):288-305.
50. Rotrosen D, Calderone RA, Edwards Jr JE. Adherence of *Candida* species to host tissues and plastic surfaces. *Reviews of infectious diseases*. 1986;8(1):73-85.
51. Staab JF, Bradway SD, Fidel PL, Sundstrom P. Adhesive and mammalian transglutaminase substrate properties of *Candida albicans* Hwp1. *Science*. 1999;283(5407):1535-8.
52. Kojic EM, Darouiche RO. *Candida* infections of medical devices. *Clinical microbiology reviews*. 2004;17(2):255-67.
53. Mukherjee PK, Zhou G, Munyon R, Ghannoum MA. *Candida* biofilm: a well-designed protected environment. *Medical mycology*. 2005;43(3):191-208.

54. Al-Fattani MA, Douglas LJ. Penetration of *Candida* biofilms by antifungal agents. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004;48(9):3291-7.
55. Naglik JR, Challacombe SJ, Hube B. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2003;67(3):400-28.
56. Chen J, Zhou S, Wang Q, Chen X, Pan T, Liu H. Crk1, a novel Cdc2-related protein kinase, is required for hyphal development and virulence in *Candida albicans*. *Molecular and cellular biology*. 2000;20(23):8696-708.
57. van de Veerdonk FL, Kullberg BJ, van der Meer JW, Gow NA, Netea MG. Host-microbe interactions: innate pattern recognition of fungal pathogens. *Current opinion in microbiology*. 2008;11(4):305-12.
58. d'Ostiani CF, Del Sero G, Bacci A, Montagnoli C, Spreca A, Mencacci A, et al. Dendritic cells discriminate between yeasts and hyphae of the fungus *Candida albicans*: implications for initiation of T helper cell immunity in vitro and in vivo. *Journal of Experimental Medicine*. 2000;191(10):1661-74.
59. Gow NA, Van De Veerdonk FL, Brown AJ, Netea MG. *Candida albicans* morphogenesis and host defence: discriminating invasion from colonization. *Nature reviews microbiology*. 2012;10(2):112.
60. van de Veerdonk FL, Joosten LA, Shaw PJ, Smeekens SP, Malireddi RS, van der Meer JW, et al. The inflammasome drives protective Th1 and Th17 cellular responses in disseminated candidiasis. *European journal of immunology*. 2011;41(8):2260-8.
61. Urban CF, Ermert D, Schmid M, Abu-Abed U, Goosmann C, Nacken W, et al. Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against *Candida albicans*. *PLoS pathogens*. 2009;5(10):e1000639.

62. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nature immunology*. 2005;6(11):1123.
63. Conti HR, Gaffen SL. Host responses to *Candida albicans*: Th17 cells and mucosal candidiasis. *Microbes and Infection*. 2010;12(7):518-27.
64. Krause W, Matheis H, Wulf K. Fungaemia and funguria after oral administration of *Candida albicans*. *The Lancet*. 1969;293(7595):598-9.
65. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clinical infectious diseases*. 2001;33(12):1959-67.
66. Samonis G, Gikas A, Toloudis P, Maraki S, Vrentzos G, Tselentis Y, et al. Prospective study of the impact of broad-spectrum antibiotics on the yeast flora of the human gut. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1994;13(8):665-7.
67. Krupova Y, Sejnova D, Dzatková J, Kaiserova E, Kiskova M, Babela R, et al. Prospective study on fungemia in children with cancer: analysis of 35 cases and comparison with 130 fungemias in adults. *Supportive care in cancer*. 2000;8(5):427-30.
68. Malloy PJ, Zhao X, Madani ND, Feldman D. Cloning and expression of the gene from *Candida albicans* that encodes a high-affinity corticosteroid-binding protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993;90(5):1902-6.
69. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, et al. Risk factors for *Candidal* bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;33(2):177-86.
70. Hachiya KA, Antonson DL. *Candida* esophagitis following antibiotic usage. *Pediatr Infect Dis J*. 1:168-70.
71. Muzyka BC. Oral fungal infections. *Dental Clinics*. 2005;49(1):49-65.

72. Williams D, Lewis M. Pathogenesis and treatment of oral candidosis. *Journal of oral microbiology*. 2011;3(1):5771.
73. Melo NR, Taguchi H, Culhari VP, Kamei K, Mikami Y, Smith SN, et al. Oral candidiasis of HIV-infected children undergoing sequential HIV therapies. *Medical mycology*. 2009;47(2):149-56.
74. Aun MV, Ribeiro MR, Costa Garcia CL, Agondi RC, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Esophageal candidiasis—an adverse effect of inhaled corticosteroids therapy. *Journal of Asthma*. 2009;46(4):399-401.
75. Schwartz RH, Knerr RJ. *Candida* Esophagitis During Tetracycline Treatment For Adolescent Acne Vulgaris. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1982;1(5):374.
76. Chiou CC, Groll AH, Gonzalez CE, Callender D, Venzon D, Pizzo PA, et al. Esophageal candidiasis in pediatric acquired immunodeficiency syndrome: clinical manifestations and risk factors. *The Pediatric infectious disease journal*. 2000;19(8):729-34.
77. Campbell JR. Candidemia and invasive candidiasis in children: Clinical manifestations and diagnosis.
78. Darouiche RO. Oropharyngeal and esophageal candidiasis in immunocompromised patients: treatment issues. *Clinical infectious diseases*. 1998:259-72.
79. Sobel JD, Faro S, Force RW, Foxman B, Ledger WJ, Nyirjesy PR, et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998;178(2):203-11.
80. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Critical reviews in microbiology*. 2016;42(6):905-27.
81. Sobel JD. Vaginitis. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(26):1896-903.

82. Sobel JD, Chaim W. Treatment of *Torulopsis glabrata* vaginitis: retrospective review of boric acid therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 1997;24(4):649-52.
83. Anderson MR, Klink K, Cohrssen A. Evaluation of vaginal complaints. *Jama*. 2004;291(11):1368-79.
84. HOPPE JE. Treatment of oropharyngeal candidiasis and *Candidal* diaper dermatitis in neonates and infants: review and reappraisal. *The Pediatric infectious disease journal*. 1997;16(9):885-94.
85. Rebora A, Leyden J. Napkin (diaper) dermatitis and gastrointestinal carriage of *Candida albicans*. *British Journal of Dermatology*. 1981;105(5):551-5.
86. Benjamin DK, Ross K, McKinney RE, Auten R, Fisher RG. When to suspect fungal infection in neonates: a clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics*. 2000;106(4):712-8.
87. Chapman RL, Faix RG. Persistently positive cultures and outcome in invasive neonatal candidiasis. *The Pediatric infectious disease journal*. 2000;19(9):822-7.
88. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive candidiasis. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(15):1445-56.
89. Sobel JD, Fisher JF, Kauffman CA, Newman CA. *Candida* urinary tract infections—epidemiology. *Clinical infectious diseases*. 2011;52(suppl_6):S433-S6.
90. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, Gallis HA, McKinsey DS, Karchmer A, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;30(1):14-8.
91. Karlowicz MG, editor *Candidal* renal and urinary tract infection in neonates. *Seminars in perinatology*; 2003: Elsevier.
92. Kauffman CA. Diagnosis and management of fungal urinary tract infection. *Infectious Disease Clinics*. 2014;28(1):61-74.

93. BRYANT K, MAXFIELD C, RABALAIS G. Renal candidiasis in neonates with candiduria. *The Pediatric infectious disease journal*. 1999;18(11):959-63.
94. Calandra T, Schneider R, Bille J, Mosimann F, Francioli P. Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *The Lancet*. 1989;334(8677):1437-40.
95. CHENG IK, FANG G-X, CHAN T-M, CHAN PC, CHAN M-K. Fungal peritonitis complicating peritoneal dialysis: report of 27 cases and review of treatment. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1989;71(2):407-16.
96. Raaijmakers R, Schröder C, Monnens L, Cornelissen E, Warris A. Fungal peritonitis in children on peritoneal dialysis. *Pediatric Nephrology*. 2007;22(2):288-93.
97. Warady BA, Bashir M, Donaldson LA. Fungal peritonitis in children receiving peritoneal dialysis: a report of the NAPRTCS. *Kidney international*. 2000;58(1):384-9.
98. Fierro JL, Prasad PA, Fisher BT, Gerber JS, Coffin SE, Walsh TJ, et al. Ocular manifestations of candidemia in children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2013;32(1):84.
99. Shah C, McKey J, Spirn M, Maguire J. Ocular candidiasis: a review. *British Journal of Ophthalmology*. 2008;92(4):466-8.
100. Ward RM, Sattler FR, Dalton AS. Assessment of antifungal therapy in an 800-gram infant with *Candidal* arthritis and osteomyelitis. *Pediatrics*. 1983;72(2):234-8.
101. Swanson H, Hughes PA, Messer S, Lepow M, Pfaller MA. *Candida albicans* arthritis one year after successful treatment of fungemia in a healthy infant. *The Journal of pediatrics*. 1996;129(5):688-94.
102. Gamaletsou MN, Kontoyiannis DP, Sipsas NV, Moriyama B, Alexander E, Roilides E, et al. *Candida* osteomyelitis: analysis of 207 pediatric and adult cases (1970–2011). *Clinical Infectious Diseases*. 2012;55(10):1338-51.

103. Butler KM, Baker CJ. *Candida*: an increasingly important pathogen in the nursery. *Pediatric Clinics of North America*. 1988;35(3):543-63.
104. Waggoner-Fountain LA, Whit Walker M, Hollis RJ, Pfaller MA, Ferguson JE, Wenzel RP, et al. Vertical and horizontal transmission of unique *Candida* species to premature newborns. *Clinical Infectious Diseases*. 1996;22(5):803-8.
105. Fernandez M, Moylett EH, Noyola DE, Baker CJ. *Candidal* meningitis in neonates: a 10-year review. *Clinical infectious diseases*. 2000;31(2):458-63.
106. Faix RG. Systemic *Candida* infections in infants in intensive care nurseries: high incidence of central nervous system involvement. *The Journal of pediatrics*. 1984;105(4):616-22.
107. CHEN JY. Neonatal candidiasis associated with meningitis and endophthalmitis. *Pediatrics International*. 1994;36(3):261-5.
108. Hagensee ME, Bauwens JE, Kjos B, Bowden RA. Brain abscess following marrow transplantation: experience at the Fred Hutchinson Cancer Research Center, 1984–1992. *Clinical Infectious Diseases*. 1994;19(3):402-8.
109. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al., editors. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update2017: American Society of Clinical Oncology.
110. Coker SB, Beltran RS. *Candida* meningitis: clinical and radiographic diagnosis. *Pediatric neurology*. 1988;4(5):317-9.
111. Schmidt-Hieber M, Zweigner J, Uharek L, Blau IW, Thiel E. Central nervous system infections in immunocompromised patients–update on diagnostics and therapy. *Leukemia & lymphoma*. 2009;50(1):24-36.
112. Arisoy ES, Arisoy AE, Dunne JW. Clinical significance of fungi isolated from cerebrospinal fluid in children. *The Pediatric infectious disease journal*. 1994;13(2):128-33.

113. Millar B, Jugo J, Moore J. Fungal endocarditis in neonates and children. *Pediatric cardiology*. 2005;26(5):517-36.
114. Pasqualotto AC, de Moraes AB, Zanini RR, Severo LC. Analysis of independent risk factors for death among pediatric patients with candidemia and a central venous catheter in place. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2007;28(7):799-804.
115. Ellis M, Al-Abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965–1995. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32(1):50-62.
116. Mayayo E, Moralejo J, Camps J, Guarro J. Fungal endocarditis in premature infants: case report and review. *Clinical infectious diseases*. 1996;22(2):366-8.
117. Aspesberro F, Beghetti M, Oberhänsli I, Friedli B. Fungal endocarditis in critically ill children. *European journal of pediatrics*. 1999;158(4):275-80.
118. Tissières P, Jaeggi E, Beghetti M, Gervaix A. Increase of fungal endocarditis in children. *Infection*. 2005;33(4):267-72.
119. Marom D, Levy I, Gutwein O, Birk E, Ashkenazi S. Healthcare-associated versus community-associated infective endocarditis in children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2011;30(7):585-8.
120. Walsh TJ, Hutchins GM. Postoperative *Candida* infections of the heart in children: clinicopathologic study of a continuing problem of diagnosis and therapy. *Journal of pediatric surgery*. 1980;15(3):325-31.
121. Schrank Jr JH, Dooley DP. Purulent pericarditis caused by *Candida* species: case report and review. *Clinical infectious diseases*. 1995;21(1):182-7.
122. Wood GC, Mueller EW, Croce MA, Boucher BA, Fabian TC. *Candida* sp. isolated from bronchoalveolar lavage: clinical significance in critically ill trauma patients. *Intensive care medicine*. 2006;32(4):599-603.

123. Schnabel RM, Linssen CF, Guion N, van Mook WN, Bergmans DC, editors. *Candida pneumonia in intensive care unit? Open forum infectious diseases*; 2014: Oxford University Press.
124. Benjamin DK, Poole C, Steinbach WJ, Rowen JL, Walsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics*. 2003;112(3):634-40.
125. Kassner E, Kauffman S, Yoon J, Semiglia M, Kozinn P, Goldberg P. Pulmonary candidiasis in infants: clinical, radiologic, and pathologic features. *American Journal of Roentgenology*. 1981;137(4):707-16.
126. THALER M, PASTAKIA B, SHAWKER TH, O'LEARY T, PIZZO PA. Hepatic candidiasis in cancer patients: the evolving picture of the syndrome. *Annals of internal medicine*. 1988;108(1):88-100.
127. Masood A, Sallah S. Chronic disseminated candidiasis in patients with acute leukemia: emphasis on diagnostic definition and treatment. *Leukemia research*. 2005;29(5):493-501.
128. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the “missing 50%” of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clinical infectious diseases*. 2013;56(9):1284-92.
129. Berenguer J, Buck M, Witebsky F, Stock F, Pizzo PA, Walsh TJ. Lysis—centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis disseminated versus single-organ infection. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 1993;17(2):103-9.
130. Schelonka RL, Moser SA. Time to positive culture results in neonatal *Candida* septicemia. *The Journal of pediatrics*. 2003;142(5):564-5.
131. Horvath LL, Hospenthal DR, Murray CK, Dooley DP. Detection of simulated candidemia by the BACTEC 9240 system with plus aerobic/F and anaerobic/F blood culture bottles. *Journal of clinical microbiology*. 2003;41(10):4714-7.

132. George BJ, Horvath LL, Hospenthal DR. Effect of inoculum size on detection of *Candida* growth by the BACTEC 9240 automated blood culture system using aerobic and anaerobic media. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(1):433-5.
133. Shepard JR, Addison RM, Alexander BD, Della-Latta P, Gherna M, Haase G, et al. Multicenter evaluation of the *Candida albicans/Candida glabrata* peptide nucleic acid fluorescent in situ hybridization method for simultaneous dual-color identification of *C. albicans* and *C. glabrata* directly from blood culture bottles. *Journal of Clinical Microbiology*. 2008;46(1):50-5.
134. Arvanitis M, Anagnostou T, Fuchs BB, Caliendo AM, Mylonakis E. Molecular and nonmolecular diagnostic methods for invasive fungal infections. *Clinical microbiology reviews*. 2014;27(3):490-526.
135. Neely LA, Audeh M, Phung NA, Min M, Suchocki A, Plourde D, et al. T2 magnetic resonance enables nanoparticle-mediated rapid detection of candidemia in whole blood. *Science translational medicine*. 2013;5(182):182ra54-ra54.
136. Mylonakis E, Clancy CJ, Ostrosky-Zeichner L, Garey KW, Alangaden GJ, Vazquez JA, et al. T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;60(6):892-9.
137. Hamula CL, Hughes K, Fisher BT, Zaoutis TE, Singh IR, Velegraki A. T2 *Candida* provides rapid and accurate species identification in pediatric cases of candidemia. *American journal of clinical pathology*. 2016;145(6):858-61.
138. Judith R Campbell MLP, MD, MEd. <Candidemia and invasive candidiasis in children_ Clinical manifestations and diagnosis - UpToDate.pdf>. 2018.
139. Nguyen MH, Wissel MC, Shields RK, Salomoni MA, Hao B, Press EG, et al. Performance of *Candida* real-time polymerase chain reaction, β -D-glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis. *Clinical infectious diseases*. 2012;54(9):1240-8.

140. Ahmad S, Khan Z, Mustafa AS, Khan ZU. Seminested PCR for diagnosis of candidemia: comparison with culture, antigen detection, and biochemical methods for species identification. *Journal of clinical microbiology*. 2002;40(7):2483-9.
141. McMullan R, Metwally L, Coyle P, Hedderwick S, McCloskey B, O'Neill H, et al. A prospective clinical trial of a real-time polymerase chain reaction assay for the diagnosis of candidemia in nonneutropenic, critically ill adults. *Clinical infectious diseases*. 2008;46(6):890-6.
142. Lau A, Halliday C, Chen SC-A, Playford EG, Stanley K, Sorrell TC. Comparison of whole blood, serum, and plasma for early detection of candidemia by multiplex-tandem PCR. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(3):811-6.
143. Reiss E, Obayashi T, Orle K, Yoshida M, Zancope-Oliveira R. Non-culture based diagnostic tests for mycotic infections. *Medical mycology*. 2000;38(sup1):147-59.
144. Steinbach WJ. Blood-based Diagnosis of Invasive Fungal Infections in Immunocompromised/Oncology Patients. *The Pediatric infectious disease journal*. 2015;34(9):1020-2.
145. Marchetti O, Lamoth F, Mikulska M, Viscoli C, Verweij P, Bretagne S. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone marrow transplantation*. 2012;47(6):846.
146. Matthews R. Comparative assessment of the detection of *Candidal* antigens as a diagnostic tool. *Journal of medical and veterinary mycology*. 1996;34(1):1-10.
147. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, Kantarjian H, Saeki F, Ridge RJ, et al. β -D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(2):199-205.

148. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, Vazquez J, Pappas PG, Saeki F, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1→ 3) β -D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41(5):654-9.
149. Obayashi T, Negishi K, Suzuki T, Funata N. Reappraisal of the serum (1→ 3)- β -D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections—a study based on autopsy cases from 6 years. *Clinical infectious diseases*. 2008;46(12):1864-70.
150. Mohr JF, Sims C, Paetznick V, Rodriguez J, Finkelman MA, Rex JH, et al. Prospective survey of (1→ 3)- β -d-glucan and its relationship to invasive candidiasis in the surgical intensive care unit setting. *Journal of clinical microbiology*. 2011;49(1):58-61.
151. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. β -D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(6):750-70.
152. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. *Clinical infectious diseases*. 2008;46(12):1813-21.
153. Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C, Castagnola E, Lortholary O, Richardson M, et al. β -Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3). *Clinical Infectious Diseases*. 2011;54(5):633-43.
154. Gavaldà J, Meije Y, Fortún J, Roilides E, Saliba F, Lortholary O, et al. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clinical Microbiology and infection*. 2014;20:27-48.

155. Sigmundsdóttir G CB, Björklund LJ, et al. Urine D-arabinitol/L-arabinitol ratio in diagnosis of invasive candidiasis in newborn infants. *J Clin Microbiol.* 2000;38:3039–42.
156. Walsh TJ MW, Lee JW, et al. Diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidiasis by rapid enzymatic detection of serum D-arabinitol. *Am J Med.* 1995;99:164–72.
157. Christensson B, Wiebe T, Pehrson C, Larsson L. Diagnosis of invasive candidiasis in neutropenic children with cancer by determination of D-arabinitol/L-arabinitol ratios in urine. *Journal of clinical microbiology.* 1997;35(3):636-40.
158. Wiederhold NP, Tam VH, Chi J, Prince RA, Kontoyiannis DP, Lewis RE. Pharmacodynamic activity of amphotericin B deoxycholate is associated with peak plasma concentrations in a neutropenic murine model of invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2006;50(2):469-73.
159. Wasan KM, Rosenblum MG, Cheung L, Lopez-Berestein G. Influence of lipoproteins on renal cytotoxicity and antifungal activity of amphotericin B. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 1994;38(2):223-7.
160. Proffitt RT, Satorius A, Chiang S-M, Sullivan L, Adler-Moore JP. Pharmacology and toxicology of a liposomal formulation of amphotericin B (AmBisome) in rodents. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 1991;28(suppl_B):49-61.
161. Sandler ES, Mustafa MM, Tkaczewski I, Graham ML, Morrison VA, Green M, et al. Use of amphotericin B colloidal dispersion in children. *Journal of pediatric hematology/oncology.* 2000;22(3):242-6.
162. Adler-Shohet F, Waskin H, Lieberman J. Amphotericin B lipid complex for neonatal invasive candidiasis. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition.* 2001;84(2):F131-F3.

163. Axelrod AJ, Peyman GA. Intravitreal amphotericin B treatment of experimental fungal endophthalmitis. *American journal of ophthalmology*. 1973;76(4):584-8.
164. Walsh T, Viviani M-A, Arathoon E, Chiou C, Ghannoum M, Groll A, et al. New targets and delivery systems for antifungal therapy. *Sabouraudia*. 2000;38(Supplement_1):335-47.
165. Brammer K, Coates P. Pharmacokinetics of fluconazole in pediatric patients. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1994;13(4):325-9.
166. Wildfeuer A, Laufen H, Schmalreck A, Yeates R, Zimmermann T. Fluconazole: comparison of pharmacokinetics, therapy and in vitro susceptibility. *Mycoses*. 1997;40(7-8):259-65.
167. Linder N, Klinger G, Shalit I, Levy I, Ashkenazi S, Haski G, et al. Treatment of *Candidaemia* in premature infants: comparison of three amphotericin B preparations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003;52(4):663-7.
168. Lee JW, Seibel NL, Amantea M, Whitcomb P, Pizzo PA, Walsh TJ. Safety and pharmacokinetics of fluconazole in children with neoplastic diseases. *The Journal of pediatrics*. 1992;120(6):987-93.
169. Orozco AS, Higginbotham LM, Hitchcock CA, Parkinson T, Falconer D, Ibrahim AS, et al. Mechanism of Fluconazole Resistance in *Candida krusei*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1998;42(10):2645-9.
170. De Beule K, Van Gestel J. Pharmacology of itraconazole. *Drugs*. 2001;61(1):27-37.
171. Manavathu EK, Cutright JL, Chandrasekar PH. Organism-dependent fungicidal activities of azoles. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1998;42(11):3018-21.
172. Karlsson MO, Lutsar I, Milligan PA. Population pharmacokinetic analysis of voriconazole plasma concentration data from pediatric studies. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(3):935-44.

173. Walsh TJ, Driscoll T, Milligan PA, Wood ND, Schlamm H, Groll AH, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of voriconazole in immunocompromised children. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010;54(10):4116-23.
174. Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, Arguedas AG, Adamson P, Saez-Llorens X, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single-or multiple-dose administration. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004;48(6):2166-72.
175. Courtney R, Wexler D, Radwanski E, Lim J, Laughlin M. Effect of food on the relative bioavailability of two oral formulations of posaconazole in healthy adults. *British journal of clinical pharmacology*. 2004;57(2):218-22.
176. Ullmann A, Cornely O, Burchardt A, Hachem R, Kontoyiannis D, Töpelt K, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of posaconazole in patients with persistent febrile neutropenia or refractory invasive fungal infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(2):658-66.
177. Falci DR, Pasqualotto AC. Profile of isavuconazole and its potential in the treatment of severe invasive fungal infections. *Infection and drug resistance*. 2013;6:163.
178. Maertens J, Patterson T, Rahav G, Kontoyiannis D, Marr K, Maher R, et al. Phase 3 Randomized, Double-Blind Trial Evaluating Isavuconazole vs. Voriconazole for Primary Treatment of Invasive Fungal Disease Caused by *Aspergillus* Spp. or Other Filamentous Fungi (SECURE). *Mycoses*. 2015;58:196-.
179. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(25):2020-9.
180. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(24):2472-82.

181. Kuse E-R, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for *Candidaemia* and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *The Lancet*. 2007;369(9572):1519-27.
182. Zaoutis T, Lehrnbecher T, Groll AH, Steinbach WJ, Jafri HS, Maertens J, et al. Safety experience with caspofungin in pediatric patients. *The Pediatric infectious disease journal*. 2009;28(12):1132-5.
183. Steinbach WJ, Benjamin DK. New antifungal agents under development in children and neonates. *Current opinion in infectious diseases*. 2005;18(6):484-9.
184. Benjamin DK, Driscoll T, Seibel NL, Gonzalez CE, Roden MM, Kilaru R, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(2):632-8.
185. Fisher BT, Zaoutis T. Caspofungin for the treatment of pediatric fungal infections. *The Pediatric infectious disease journal*. 2008;27(12):1099-102.
186. Maertens JA, Madero L, Reilly AF, Lehrnbecher T, Groll AH, Jafri HS, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *The Pediatric infectious disease journal*. 2010;29(5):415-20.
187. Stone JA, Holland SD, Wickersham PJ, Sterrett A, Schwartz M, Bonfiglio C, et al. Single-and multiple-dose pharmacokinetics of caspofungin in healthy men. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2002;46(3):739-45.
188. Franklin JA, McCormick J, Flynn PM. Retrospective study of the safety of caspofungin in immunocompromised pediatric patients. *The Pediatric infectious disease journal*. 2003;22(8):747-9.
189. Campbell JR. Candidemia and invasive candidiasis in children: Management.

190. Mikamo H, Sato Y, Tamaya T. In vitro antifungal activity of FK463, a new water-soluble echinocandin-like lipopeptide. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2000;46(3):485-7.
191. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;62(4):e1-e50.
192. Benjamin Jr DK, Deville JG, Azie N, Kovanda L, Roy M, Wu C, et al. Safety and pharmacokinetic profiles of repeated-dose micafungin in children and adolescents treated for invasive candidiasis. *The Pediatric infectious disease journal*. 2013;32(11).
193. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Damle B. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degrees of hepatic or renal impairment. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2007;47(4):461-70.
194. Krause DS, Simjee A, Van Rensburg C, Viljoen J, Walsh TJ, Goldstein BP, et al. A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Clinical infectious diseases*. 2004;39(6):770-5.
195. Vermes A, Guchelaar H-J, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2000;46(2):171-9.
196. Pfaller MA, Andes D, Arendrup MC, Diekema DJ, Espinel-Ingroff A, Alexander BD, et al. Clinical breakpoints for voriconazole and *Candida* spp. revisited: review of microbiologic, molecular, pharmacodynamic, and clinical data as they pertain to the development of species-specific interpretive criteria. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2011;70(3):330-43.

197. Pfaller MA, Castanheira M, Diekema DJ, Messer SA, Jones RN. Triazole and echinocandin MIC distributions with epidemiological cutoff values for differentiation of wild-type strains from non-wild-type strains of six uncommon species of *Candida*. *Journal of clinical microbiology*. 2011;49(11):3800-4.
198. Pfaller M, Diekema D, Andes D, Arendrup M, Brown S, Lockhart S, et al. Clinical breakpoints for the echinocandins and *Candida* revisited: integration of molecular, clinical, and microbiological data to arrive at species-specific interpretive criteria. *Drug Resistance Updates*. 2011;14(3):164-76.
199. Pfaller MA, Espinel-Ingroff A, Canton E, Castanheira M, Cuenca-Estrella M, Diekema DJ, et al. Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for amphotericin B, flucytosine, and itraconazole and *Candida* spp. as determined by CLSI broth microdilution. *J Clin Microbiol*. 2012;50(6):2040-6.
200. Pfaller M, Diekema D, Sheehan D. Interpretive breakpoints for fluconazole and *Candida* revisited: a blueprint for the future of antifungal susceptibility testing. *Clinical microbiology reviews*. 2006;19(2):435-47.
201. Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Variation in *Candida* spp. distribution and antifungal resistance rates among bloodstream infection isolates by patient age: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008–2009). *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2010;68(3):278-83.
202. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among *Candida* bloodstream infection isolates: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). *Journal of clinical microbiology*. 2011;49(1):396-9.
203. Pfaller M, Castanheira M, Lockhart S, Ahlquist A, Messer S, Jones R. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. *Journal of clinical microbiology*. 2012;50(4):1199-203.

204. Dannaoui E, Desnos-Ollivier M, Garcia-Hermoso D, Grenouillet F, Cassaing S, Baixench M-T, et al. *Candida* spp. with acquired echinocandin resistance, France, 2004–2010. *Emerging infectious diseases*. 2012;18(1):86.
205. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, Jiménez-Ortigosa C, Catania J, Booker R, et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clinical infectious diseases*. 2013;56(12):1724-32.
206. Ben-Ami R, Olshtain-Pops K, Krieger M, Oren I, Bishara J, Dan M, et al. Antibiotic exposure as a risk factor for fluconazole-resistant *Candida* bloodstream infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(5):2518-23.
207. Oxman DA, Chow JK, Frenzl G, Hadley S, Hershkovitz S, Ireland P, et al. *Candidaemia* associated with decreased in vitro fluconazole susceptibility: is *Candida* speciation predictive of the susceptibility pattern? *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2010;65(7):1460-5.
208. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clinical infectious diseases*. 2006;43(1):25-31.
209. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005;49(9):3640-5.
210. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clinical infectious diseases*. 2012;54(12):1739-46.
211. Blyth CC, Palasanthiran P, O'Brien TA. Antifungal therapy in children with invasive fungal infections: a systematic review. *Pediatrics*. 2007;119(4):772-84.

212. Steinbach WJ. Antifungal agents in children. *Pediatric Clinics*. 2005;52(3):895-915.
213. Juster-Reicher A, Flidel-Rimon O, Amitay M, Even-Tov S, Shinwell E, Leibovitz E. High-dose liposomal amphotericin B in the therapy of systemic candidiasis in neonates. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2003;22(10):603-7.
214. Groll AH, Tragiannidis A. Update on antifungal agents for paediatric patients. *Clinical microbiology and infection*. 2010;16(9):1343-53.
215. Viscoli C, Castagnola E, Van Lint M, Moroni C, Garaventa A, Rossi M, et al. Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients: a pragmatic, multicentre, prospective and randomised clinical trial. *European Journal of Cancer*. 1996;32(5):814-20.
216. <Summary | Pediatric Opportunistic Infection | AIDSinfo. at <<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/5/pediatric-opportunistic-infection:393:summary>>..pdf>.
217. Dovník A, Golle A, Novak D, Arko D, Takač I. Treatment of vulvovaginal candidiasis: a review of the literature. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2015;24(1):5-7.
218. Reef SE, Levine WC, McNeil MM, Fisher-Hoch S, Holmberg SD, Duerr A, et al. Treatment options for vulvovaginal candidiasis, 1993. *Clinical Infectious Diseases*. 1995;20(Supplement_1):S80-S90.
219. Nurbhai M, Grimshaw J, Watson M, Bond CM, Mollison JA, Ludbrook A. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007(4).
220. Fan S, Liu X, Wu C, Xu L, Li J. Vaginal nystatin versus oral fluconazole for the treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis. *Mycopathologia*. 2015;179(1-2):95-101.
221. Achkar JM, Fries BC. *Candida* infections of the genitourinary tract. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(2):253-73.

222. Vendetti N, Bryan M, Zaoutis TE, Damianos A, Fisher BT. Comparative effectiveness of fungicidal vs. fungistatic therapies for the treatment of paediatric *Candidaemia*. *Mycoses*. 2016;59(3):173-8.
223. Friberg LE, Ravva P, Karlsson MO, Liu P. Integrated population pharmacokinetic analysis of voriconazole in children, adolescents, and adults. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(6):3032-42.
224. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 7:19-37.
225. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, Van Der Horst CM, Edwards JE, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(20):1325-30.
226. Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, Smaill F, Fong I, et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1997;16(5):337-45.
227. Abele-Horn M, Kopp A, Sternberg U, Ohly A, Nagengast O, Dauber A, et al. A randomized study comparing fluconazole with amphotericin B/5-flucytosine for the treatment of systemic *Candida* infections in intensive care patients. *Infection*. 1996;24(6):426-32.
228. Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D, Uzun O, Mera J, Gentry LO, et al. Management of invasive *Candidal* infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. *Clinical infectious diseases*. 1996;23(5):964-72.

229. Arnold CJ, Johnson M, Bayer AS, Bradley S, Giannitsioti E, Miró JM, et al. *Candida* infective endocarditis: an observational cohort study with a focus on therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015;59(4):2365-73.
230. Mousset S, Buchheidt D, Heinz W, Ruhnke M, Cornely OA, Egerer G, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Annals of hematology*. 2014;93(1):13-32.
231. Steinbach WJ, Perfect JR, Cabell CH, Fowler VG, Corey GR, Li JS, et al. A meta-analysis of medical versus surgical therapy for *Candida* endocarditis. *Journal of Infection*. 2005;51(3):230-47.
232. Kleinpeter MA, Butt AA. Non *Candida albicans* fungal peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Advances in peritoneal dialysis*. 2001;17:176-9.
233. Li PK-T, Szeto CC, Piraino B, Bernardini J, Figueiredo AE, Gupta A, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Peritoneal dialysis international*. 2010;30(4):393-423.
234. Chang TI, Kim HW, Park JT, Lee DH, Lee JH, Yoo T-H, et al. Early catheter removal improves patient survival in peritoneal dialysis patients with fungal peritonitis: results of ninety-four episodes of fungal peritonitis at a single center. *Peritoneal Dialysis International*. 2011;31(1):60-6.
235. Matuszkiewicz-Rowinska J. Update on fungal peritonitis and its treatment. *Peritoneal Dialysis International*. 2009;29(Supplement 2):S161-S5.
236. Montane BS, Mazra I, Abitbol C, Zilleruelo G, Strauss J, Coakley S, et al. Fungal peritonitis in pediatric patients. *ADVANCES IN PERITONEAL DIALYSIS*. 1998;14:251-4.
237. Arfania D, Everett E, Nolph K, Rubin J. Uncommon causes of peritonitis in patients undergoing peritoneal dialysis. *Archives of internal medicine*. 1981;141(1):61-4.

238. Tobudic S, Forstner C, Schranz H, Poepl W, Vychytil A, Burgmann H. Comparative in vitro fungicidal activity of echinocandins against *Candida albicans* in peritoneal dialysis fluids. *Mycoses*. 2013;56(6):623-30.
239. Riddell IV J, Comer GM, Kauffman CA. Treatment of endogenous fungal endophthalmitis: focus on new antifungal agents. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(5):648-53.
240. Bjerke JW, Meyers JD, Bowden R. Hepatosplenic candidiasis--a contraindication to marrow transplantation? *Blood*. 1994;84(8):2811-4.
241. Chaussade H, Bastides F, Lissandre S, Blouin P, Bailly E, Chandenier J, et al. Usefulness of corticosteroid therapy during chronic disseminated candidiasis: case reports and literature review. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(6):1493-5.
242. Dvorak CC, Fisher BT, Sung L, Steinbach WJ, Nieder M, Alexander S, et al. Antifungal prophylaxis in pediatric hematology/oncology: new choices & new data. *Pediatric blood & cancer*. 2012;59(1):21-6.
243. Torres HA, Bodey GP, Rolston KV, Kantarjian HM, Raad II, Kontoyiannis DP. Infections in patients with aplastic anemia: experience at a tertiary care cancer center. *Cancer*. 2003;98(1):86-93.
244. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, Weinberger M, Yeshurun M, Leibovici L, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(34):5471-89.
245. Fisher BT, Kavcic M, Li Y, Seif AE, Bagatell R, Huang Y-S, et al. Antifungal prophylaxis associated with decreased induction mortality rates and resources utilized in children with new-onset acute myeloid leukemia. *Clinical infectious diseases*. 2013;58(4):502-8.

246. Science M, Robinson PD, MacDonald T, Rassekh SR, Dupuis LL, Sung L. Guideline for primary antifungal prophylaxis for pediatric patients with cancer or hematopoietic stem cell transplant recipients. *Pediatric blood & cancer*. 2014;61(3):393-400.
247. Tragiannidis A, Dokos C, Lehrnbecher T, Groll AH. Antifungal chemoprophylaxis in children and adolescents with haematological malignancies and following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Drugs*. 2012;72(5):685-704.
248. De Luca M, Green M, Symmonds J, Klieger S, Soltys K, Fisher BT. Invasive candidiasis in liver transplant patients: incidence and risk factors in a pediatric cohort. *Pediatric transplantation*. 2016;20(2):235-40.
249. Florescu DF, Islam K, Grant W, Mercer DF, Langnas A, Botha J, et al. Incidence and outcome of fungal infections in pediatric small bowel transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*. 2010;12(6):497-504.
250. Kossoff EH, Buescher ES, Karlowicz MG. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. *The Pediatric infectious disease journal*. 1998;17(6):504-8.
251. manzoni p. Epidemiology of fungal infections and risk factors in newborn patients. *Reviews in Health Care*. 2013;4(Suppl 1): 5-17.
252. Leibovitz E. Strategies for the prevention of neonatal candidiasis. *Pediatr Neonatol*. 2012;53(2):83-9.
253. Saiman L LE, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. *The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:319-24.
254. Aliaga S, Clark RH, Laughon M, Walsh TJ, Hope WW, Benjamin DK, et al. Changes in the incidence of candidiasis in neonatal intensive care units. *Pediatrics*. 2014;133(2):236-42.

255. Benjamin DK, Jr., Stoll BJ, Gantz MG, Walsh MC, Sanchez PJ, Das A, et al. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment. *Pediatrics*. 2010;126(4):e865-73.
256. Feja KN, Wu F, Roberts K, Loughrey M, Nesin M, Larson E, et al. Risk factors for candidemia in critically ill infants: a matched case-control study. *The Journal of pediatrics*. 2005;147(2):156-61.
257. Axelrod DM, Chock VY, Reddy VM. Management of the preterm infant with congenital heart disease. *Clinics in perinatology*. 2016;43(1):157-71.
258. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110(2):285-91.
259. Lee BE, Cheung P-Y, Robinson JL, Evanochko C, Robertson CM. Comparative study of mortality and morbidity in premature infants (birth weight, < 1,250 g) with candidemia or *Candidal* meningitis. *Clinical infectious diseases*. 1998;27(3):559-65.
260. Friedman S, Richardson SE, Jacobs SE, O'BRIEN K. Systemic *Candida* infection in extremely low birth weight infants: short term morbidity and long term neurodevelopmental outcome. *The Pediatric infectious disease journal*. 2000;19(6):499-504.
261. Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. *Candida* sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 1998;101(4):654-7.
262. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clinical microbiology reviews*. 2004;17(3):638-80.
263. Cox F. *Candida albicans* adherence in newborn infants. *Journal of medical and veterinary mycology*. 1986;24(2):121-5.
264. Kennedy MJ, Volz PA. Ecology of *Candida albicans* gut colonization: inhibition of *Candida* adhesion, colonization, and dissemination from the gastrointestinal tract by bacterial antagonism. *Infection and Immunity*. 1985;49(3):654-63.

265. Kaufman DA, Gurka MJ, Hazen KC, Boyle R, Robinson M, Grossman LB. Patterns of fungal colonization in preterm infants weighing less than 1000 grams at birth. *The Pediatric infectious disease journal*. 2006;25(8):733-7.
266. Benjamin Jr DK, DeLong ER, Steinbach WJ, Cotton CM, Walsh TJ, Clark RH. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics-English Edition*. 2003;112(3):543-7.
267. Sallah S WJ, Nguyen NP, et al. Analysis of factors related to the occurrence of chronic disseminated candidiasis in patients with acute leukemia in a non-bone marrow transplant setting: a follow-up study. *Cancer*. 2001;92:1349-53.
268. Hundalani S, Pammi M. Invasive fungal infections in newborns and current management strategies. *Expert review of anti-infective therapy*. 2013;11(7):709-21.
269. Faix RG. Invasive neonatal candidiasis: comparison of albicans and parapsilosis infection. *The Pediatric infectious disease journal*. 1992;11(2):88-93.
270. Fairchild KD, Tomkoria S, Sharp EC, Mena FV. Neonatal *Candida glabrata* sepsis: clinical and laboratory features compared with other *Candida* species. *The Pediatric infectious disease journal*. 2002;21(1):39-43.
271. Rowen JL. Mucocutaneous candidiasis. *Seminars in Perinatology*. 2003;27(5):406-13.
272. Faix RG, Kovarik SM, Shaw TR, Johnson RV. Mucocutaneous and invasive candidiasis among very low birth weight (< 1,500 grams) infants in intensive care nurseries: a prospective study. *Pediatrics*. 1989;83(1):101-7.
273. Gupta P, Faridi M, Rawat S, Sharma P. Clinical profile and risk factors for oral candidosis in sick newborns. *Indian pediatrics*. 1996;33(4):299-303.

274. Daftary S, Desai S, Shah M, Daftary S. Oral thrush in the new-born. Indian pediatrics. 1980;17(3):287-8.
275. Mohan Pammi M, PhD. <Clinical manifestations and diagnosis of *Candida* infection in neonates - UpToDate.pdf>. 2018.
276. Rowen JL, Atkins JT, Levy ML, Baer SC, Baker CJ. Invasive fungal dermatitis in the \leq 1000-gram neonate. Pediatrics. 1995;95(5):682-7.
277. Melville C, Kempley S, Graham J, Berry C. Early onset systemic *Candida* infection in extremely preterm neonates. European journal of pediatrics. 1996;155(10):904-6.
278. Roque H, Abdelhak Y, Young B. Intra amniotic candidiasis. Case report and meta-analysis of 54 cases. Journal of perinatal medicine. 1999;27(4):253-62.
279. Darmstadt GL, Dinulos JG, Miller Z. Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogenesis, and management guidelines. Pediatrics. 2000;105(2):438-44.
280. Kaufman DA, Coggins SA, Zanelli SA, Weitkamp JH. Congenital Cutaneous Candidiasis: Prompt Systemic Treatment Is Associated With Improved Outcomes in Neonates. Clin Infect Dis. 2017;64(10):1387-95.
281. Almeida Santos L BJ, Hernandez R, et al. Congenital cutaneous candidiasis: report of four cases and review of the literature. Eur J Pediatr. 1991;150 : 336-8.
282. Noyola DE, Fernandez M, Moylett EH, Baker CJ. Ophthalmologic, Visceral, and Cardiac Involvement in Neonates with Candidemia. Clinical Infectious Diseases. 2001;32(7):1018-23.
283. Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants: clinical manifestations and epidemiology. Pediatrics. 1984;73(2):144-52.

284. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Wright EC, Poland RL, Bauer CB, et al. A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infections in very-low-birth-weight infants. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(16):1107-13.
285. Dyke M, Ott K. Severe thrombocytopenia in extremely low birthweight infants with systemic candidiasis. *Journal of paediatrics and child health*. 1993;29(4):298-301.
286. Bodey GP, Luna M. Skin lesions associated with disseminated candidiasis. *Jama*. 1974;229(11):1466-8.
287. Eckstein CW, Kass EJ. Anuria in a newborn secondary to bilateral ureteropelvic fungus balls. *The Journal of urology*. 1982;127(1):109-10.
288. Khan MY. Anuria from *Candida* pyelonephritis and obstructing fungal balls. *Urology*. 1983;21(4):421-3.
289. Sirinelli D, Biriotti V, Schmit P, Lupold M, Bensman A. Urinoma and arterial hypertension complicating neonatal renal candidiasis. *Pediatric radiology*. 1987;17(2):156-8.
290. Benjamin DK, Fisher RG, McKinney RE. *Candidal* mycetoma in the neonatal kidney. *Pediatrics*. 1999;104(5):1126-9.
291. Wynn JL, Tan S, Gantz MG, Das A, Goldberg RN, Adams-Chapman I, et al. Outcomes following candiduria in extremely low birth weight infants. *Clinical infectious diseases*. 2011;54(3):331-9.
292. Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, Remington JS, Klein JO. *Remington and Klein's infectious diseases of the fetus and newborn infant*: Elsevier Health Sciences; 2015.
293. Pana ZD, Dotis J, Iosifidis E, Roilides E. Fungal endocarditis in neonates: a review of seventy-one cases (1971–2013). *The Pediatric infectious disease journal*. 2015;34(8):803-8.
294. Baley J, Annable W, Kliegman R. *Candida* endophthalmitis in the premature infant. *The Journal of pediatrics*. 1981;98(3):458-61.

295. Noyola DE, Bohra L, Paysse EA, Fernandez M, Coats DK. Association of candidemia and retinopathy of prematurity in very low birthweight infants. *Ophthalmology*. 2002;109(1):80-4.
296. Tadesse M, Dhanireddy R, Mittal M, Higgins RD. Race, *Candida* sepsis, and retinopathy of prematurity. *Neonatology*. 2002;81(2):86-90.
297. Bharwani S, Dhanireddy R. Systemic fungal infection is associated with the development of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: a meta-review. *Journal of Perinatology*. 2008;28(1):61.
298. Karlowicz MG, Giannone PJ, Pestian J, Morrow AL, Shults J. Does candidemia predict threshold retinopathy of prematurity in extremely low birth weight (≤ 1000 g) neonates? *Pediatrics*. 2000;105(5):1036-40.
299. Parupia MH, Dhanireddy R. Association of postnatal dexamethasone use and fungal sepsis in the development of severe retinopathy of prematurity and progression to laser therapy in extremely low-birth-weight infants. *Journal of Perinatology*. 2001;21(4):242.
300. Adderson EE, Pappin A, Pavia AT. Spontaneous intestinal perforation in premature infants: a distinct clinical entity associated with systemic candidiasis. *Journal of pediatric surgery*. 1998;33(10):1463-7.
301. Robertson N, Kuna J, Cox P, Lakhoo K. Spontaneous intestinal perforation and *Candida* peritonitis presenting as extensive necrotizing enterocolitis. *Acta Pædiatrica*. 2003;92(2):258-61.
302. Kaplan M, Eidelman A, Dollberg L, ABU-DALU K. Necrotizing bowel disease with *Candida* peritonitis following severe neonatal hypothermia. *Acta Pædiatrica*. 1990;79(8-9):876-9.
303. HARRIS MC, PEREIRA GR, MYERS MD, CARDIN AJ, RAZDAN B, PLEASURE J, et al. *Candidal* arthritis in infants previously treated for systemic candidiasis during the newborn period: report of three cases. *Pediatric emergency care*. 2000;16(4):249-51.

304. Ganesan K, Harigopal S, Neal T, Yoxall CW. Prophylactic oral nystatin for preterm babies under 33 weeks' gestation decreases fungal colonisation and invasive fungaemia. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2009;94(4):F275-F8.
305. Wenzl T, Schefels J, Hörnchen H, Skopnik H. Pharmacokinetics of oral fluconazole in premature infants. *European journal of pediatrics*. 1998;157(8):661-2.
306. Rowen JL, Tate JM, Nordoff N, Passarell L, McGinnis MR. *Candida* isolates from neonates: frequency of misidentification and reduced fluconazole susceptibility. *Journal of clinical microbiology*. 1999;37(11):3735-7.
307. Wade K, Wu D, Kaufman D, Ward R, Benjamin D, Sullivan J, et al. Population pharmacokinetics of fluconazole in young infants. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2008;52(11):4043-9.
308. Wade KC, Benjamin Jr DK, Kaufman DA, Ward RM, Smith PB, Jayaraman B, et al. Fluconazole dosing for the prevention or treatment of invasive candidiasis in young infants. *The Pediatric infectious disease journal*. 2009;28(8):717.
309. Driscoll TA, Lolie CY, Frangoul H, Krance RA, Nemecek E, Blumer J, et al. Comparison of pharmacokinetics and safety of voriconazole intravenous-to-oral switch in immunocompromised children and healthy adults. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011;55(12):5770-9.
310. Hope WW, Smith PB, Arrieta A, Buell DN, Roy M, Kaibara A, et al. Population pharmacokinetics of micafungin in neonates and young infants. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010;54(6):2633-7.
311. Smith PB, Walsh TJ, Hope W, Arrieta A, Takada A, Kovanda LL, et al. Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates. *The Pediatric infectious disease journal*. 2009;28(5):412.

312. Greenberg RG, Benjamin Jr DK, Gantz MG, Cotten CM, Stoll BJ, Walsh MC, et al. Empiric antifungal therapy and outcomes in extremely low birth weight infants with invasive candidiasis. *The Journal of pediatrics*. 2012;161(2):264-9. e2.
313. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(23):1660-6.
314. Baley JE, Kliegman RM, Boxerbaum B, Fanaroff AA. Fungal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics*. 1986;78(2):225-32.
315. Rowen JL, Rench MA, Kozinetz CA, Adams Jr JM, Baker CJ. Endotracheal colonization with *Candida* enhances risk of systemic candidiasis in very low birth weight neonates. *The Journal of pediatrics*. 1994;124(5):789-94.
316. Kaufman DA, Manzoni P. Strategies to prevent invasive *Candidal* infection in extremely preterm infants. *Clinics in perinatology*. 2010;37(3):611-28.
317. Leonart LP, Tonin FS, Ferreira VL, da Silva Penteado ST, de Araújo Motta F, Pontarolo R. Fluconazole doses used for prophylaxis of invasive fungal infection in neonatal intensive care units: a network meta-analysis. *The Journal of pediatrics*. 2017;185:129-35. e6.
318. Howell A, Isaacs D, Halliday R, Infections ASGFN. Oral nystatin prophylaxis and neonatal fungal infections. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2009;94(6):F429-F33.
319. Kaufman DA, Cuff AL, Wamstad JB, Boyle R, Gurka MJ, Grossman LB, et al. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight infants and neurodevelopmental outcomes and quality of life at 8 to 10 years of age. *The Journal of pediatrics*. 2011;158(5):759-65. e1.

320. Violaris K, Carbone T, Bateman D, Olawepo O, Doraiswamy B, LaCorte M. Comparison of fluconazole and nystatin oral suspensions for prophylaxis of systemic fungal infection in very low birthweight infants. *American journal of perinatology*. 2010;27(01):073-8.
321. Wainer S, Cooper PA, Funk E, Bental RY, Sandler DA, Patel J. Prophylactic miconazole oral gel for the prevention of neonatal fungal rectal colonization and systemic infection. *The Pediatric infectious disease journal*. 1992;11(9):713-6.
322. Bliss JM, Basavegowda KP, Watson WJ, Sheikh AU, Ryan RM. Vertical and horizontal transmission of *Candida albicans* in very low birth weight infants using DNA fingerprinting techniques. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(3):231-5.
323. AlFaleh KM. <JClinNeonatology1117-1048186_025441.pdf>. 2012.
324. Barbara J. Stoll MNIH, MPH; Ira Adams-Chapman, MD; et al. Neurodevelopmental and Growth Impairment Among Extremely Low-Birth-Weight Infants With Neonatal Infection. *JAMA*. 2004;292:2357.
325. Zaoutis TE, Heydon K, Localio R, Walsh TJ, Feudtner C. Outcomes Attributable to Neonatal Candidiasis. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;44(9):1187-93.
326. Conde-Rosa A, Amador R, Perez-Torres D, Colón E, Sánchez-Rivera C, Nieves-Plaza M, et al. Candidemia distribution, associated risk factors, and attributed mortality at a university-based medical center. *Puerto Rico health sciences journal*. 2010;29(1):26.
327. Belet N, Çiftçi E, Aysev D, Güriz H, Uysal Z, Taçyıldız N, et al. Invasive *Candida* infections in children: the clinical characteristics and species distribution and antifungal susceptibility of *Candida* spp. *The Turkish journal of pediatrics*. 2011;53(5):489.
328. Levy I, Rubin LG, Vasishtha S, Tucci V, Sood SK. Emergence of *Candida parapsilosis* as the predominant species causing candidemia in children. *Reviews of Infectious Diseases*. 1998;26(5):1086-8.

329. Dotis J, Prasad PA, Zaoutis T, Roilides E. Epidemiology, risk factors and outcome of *Candida* parapsilosis bloodstream infection in children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2012;31(6):557.
330. Clark TA, Slavinski SA, Morgan J, Lott T, Arthington-Skaggs BA, Brandt ME, et al. Epidemiologic and molecular characterization of an outbreak of *Candida* parapsilosis bloodstream infections in a community hospital. *Journal of clinical microbiology*. 2004;42(10):4468-72.
331. Silva CLPd, Dos Santos RM, Colombo AL. Cluster of *Candida* parapsilosis primary bloodstream infection in a neonatal intensive care unit. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2001;5(1):32-6.
332. Neu N, Malik M, Lunding A, Whittier S, Alba L, Kubin C, et al. Epidemiology of candidemia at a children's hospital, 2002 to 2006. *The Pediatric infectious disease journal*. 2009;28(9):806-9.
333. Kuzucu C, Durmaz R, Otlu B, Aktas E, Gulcan H, Cizmeci Z. Species distribution, antifungal susceptibility and clonal relatedness of *Candida* isolates from patients in neonatal and pediatric intensive care units at a medical center in Turkey. *The new microbiologica*. 2008;31(3):401.
334. Köksal Z. Çocuklarda İnvazif Kandida Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi, Risk Faktörleri ve Klinik Özellikleri. PDF. 2018.
335. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Ozdemir O, Ozkaya G. Nosocomial *Candidaemia* in children: results of a 9-year study. *Mycoses*. 2008;51(3):248-57.
336. Yapar N, Uysal U, Yucesoy M, Cakir N, Yuce A. Nosocomial bloodstream infections associated with *Candida* species in a Turkish University Hospital. *Mycoses*. 2006;49(2):134-8.
337. Cano M, Perz J, Craig A, Liu M, Lyon G, Brandt M, et al. Candidemia in pediatric outpatients receiving home total parenteral nutrition. *Medical Mycology*. 2005;43(3):219-25.

338. Pacheco-Ríos A, Avila-Figueroa C, Nobigrot-Kleinman D, Santos J. Mortality associated with systemic candidiasis in children. Archives of medical research. 1997;28(2):229-32.
339. Tortorano A, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler C, Faure O, et al. Epidemiology of *Candidaemia* in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2004;23(4):317-22.
340. Weinberger M, Leibovici L, Perez S, Samra Z, Ostfeld I, Levi I, et al. Characteristics of *Candidaemia* with *Candida-albicans* compared with non-albicans *Candida* species and predictors of mortality. Journal of Hospital Infection. 2005;61(2):146-54.
341. Abelson JA, Moore T, Bruckner D, Deville J, Nielsen K. Frequency of fungemia in hospitalized pediatric inpatients over 11 years at a tertiary care institution. Pediatrics-English Edition. 2005;116(1):61.

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 27.02.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocuklarda İnvaziv Kandida Enfeksiyonlarında Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm. Dr. Emine Olcay Yasa			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>				
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>				
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>				
Retrospektif	<input checked="" type="checkbox"/>				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLÂN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019/071	Tarih: 27.02.2019		
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 27.02.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocuklarda İnvaziv Kandida Enfeksiyonlarında Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	H	E	H	E	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza: